

Ueber
Alkaloide vom Yohimbin-Typus

Untersuchungen
über Corynanthein

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

ALFRED FLAM

AUS WIEN

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

ZÜRICH 1953

BRUNNER & BODMER

Ueber
Alkaloide vom Yohimbin-Typus
Untersuchungen
über Corynanthein

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

ALFRED FLAM

AUS WIEN

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

ZÜRICH 1953

BRUNNER & BODMER

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von

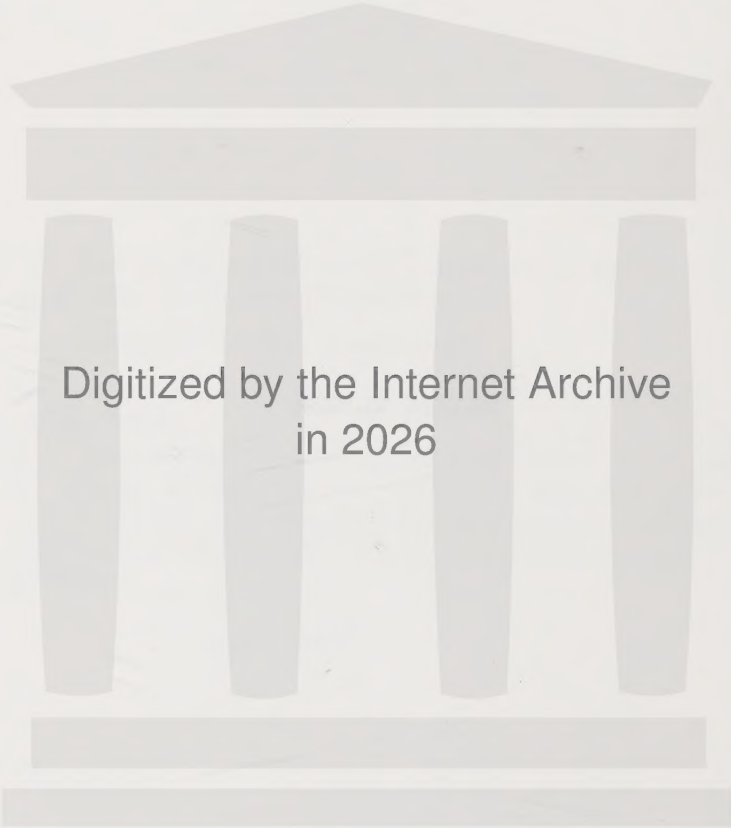
Herrn Prof. Dr. P. Karrer

im Chemischen Institut der Universität Zürich ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. P. Karrer möchte ich hiermit für seine so wertvolle Hilfe, die er mir im Verlaufe der Arbeit angedeihen liess, meinen herzlichen Dank ausdrücken.



MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0069

INHALTSVERZEICHNIS

I. UEBER ALKALOIDE VOM YOHIMBIN-TYPUS	7
1. Yohimbin	8
2. Sempervirin	16
3. Serpentin	19
4. Alstonin	24
5. 6 -Yohimbin und Mayumbin	27
6. Melinonin-A	30
II. UNTERSUCHUNGEN UEBER CORYNANTHEIN	33
III. EXPERIMENTELLER TEIL	49

I. UEBER ALKALOIDE VOM YOHIMBIN-TYPUS

Zusammenstellung

Es sollen hier die folgenden Alkaloide berücksichtigt werden:

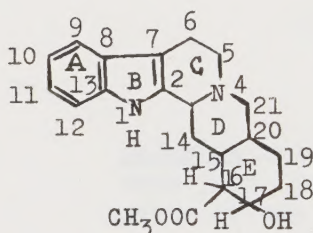
1. Yohimbin *)
2. Sempervirin
3. Serpentin
4. Alstonin
5. δ -Yohimbin und Mayumbin
6. Erwähnung soll hier auch Melinonin-A aus Strychnos melinoniana finden.

*) Bei der Besprechung von Yohimbin und seiner Isomeren soll hier in erster Linie auf neuere Arbeiten Bezug genommen werden, da dieses Thema in zwei bereits erschienenen Dissertationen eingehend besprochen wurde:

- P. Waser, Dissertation Universität Zürich 1949
P. Enslin, Dissertation Universität Zürich 1949

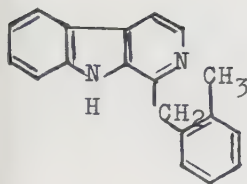
YOHIMBIN

Yohimbin wurde 1896 durch Spiegel¹⁾ neben anderen basischen Stoffen in der Rinde und den Blättern des Yohimbebaumes (der Rubiaceae Yohimbe) entdeckt, eines in Kamerun und Belgisch-Kongo heimischen Baumes. Ein anderer Baum der Rubiaceae-Familie, aus dessen Rinde Yohimbin isoliert werden kann, ist der im franz. Kongo wachsende *Pansinystalia Trilesii* Pierre. Später zeigten Fourneau und Page²⁾, dass Yohimbin mit dem Alkaloid Quebrachin aus der Apocynaceae *Quebracho blanco* identisch ist und so auch in dieser Pflanzenfamilie vorkommt.

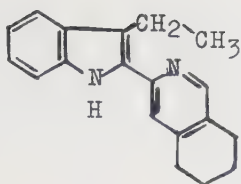


Die Konstitution des Yohimbins, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, wurde im Sinne der nebenstehenden Formel aufgeklärt. Hierfür war in erster Linie die Konstitutionsermittlung dreier durch Selen-Dehydrierung von Yohimbin erhältlicher Verbindungen: Yobyrin, Tetrahydroyobyrin ("Tetrabyrin") und Ketoyobyrin von Bedeutung³⁾⁴⁾⁵⁾.

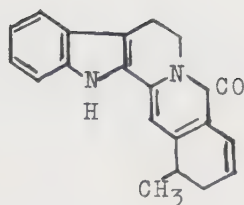
- 1) L. Spiegel, Chem. Zeitg. 20, 970; 21, 833; 24, 59; B. 36, 169.
- 2) E. Fourneau, H.J. Page, Bull. Scienc. Pharmacol. 21, 7 (1914).
- 3) F. Mendlik & J.P. Wibaut, R. 48, 191 (1929); 50, 91 (1931).
- 4) J.P. Wibaut & van Gastel, R. 54, 85 (1935).
- 5) G. Barger & C. Scholz, Helv. 16, 1343 (1933).



Yobyrin

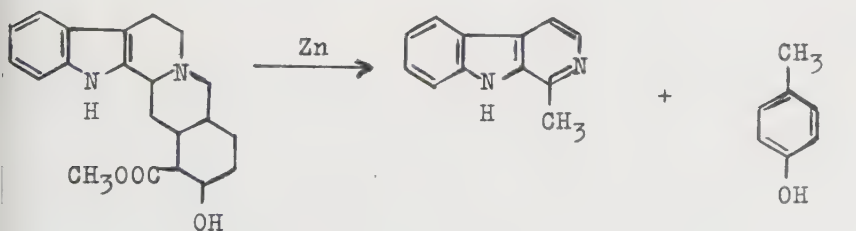


Tetrabyrin



Ketoyobyrin

Das auch jetzt noch gültige Strukturbild des Yohimbins stellte Witkop¹⁾ auf, indem er u.a. die vorher fragliche Stellung der sekundären Hydroxylgruppe mit Hilfe einer Zinkstaubdestillation von Yohimbin ermitteln konnte, wobei als Spaltprodukte Harman und p-Kresol erhalten wurden:



Yohimbin

Harman

p-Kresol

1) B. Witkop, A 554, 83 (1943).

In einer neueren Untersuchung über die Hydrierung und Dehydrierung in der Reihe von Yobyrin, Tetrabyrin und hydrierbarer Verbindungen des Isochinolins konnten Janot und Mitarbeiter¹⁾ gewisse Gesetzmässigkeiten aufdecken. Danach führt die katalytische Hydrierung von Yobyrin und Tetrabyrin mittels Platinkatalysators in saurem Milieu ausschliesslich zur Reduktion der Benzolringe²⁾.

Hydrierung mittels Natrium und Isoamylalkohol führt in obigen Fällen regelmässig zur Reduktion des Pyridinkerns.

Diese ausschliessliche Wirkung wurde auch bei mehreren Derivaten von β -Carbolin (Nor-Harman) wiedergefunden, wobei sich die entsprechenden Hydrierversuche an Arbeiten anderer Autoren anschlossen³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

Im Gegensatz hierzu treten bei nichtsubstituiertem Isochinolin Modifikationen in der Reihenfolge der successiven Hydrierung ein, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll.

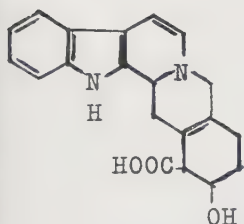
Parallel zu den angeführten Versuchen wurde festgestellt, dass die Dehydrierung über Palladium-Kohle eines Piperidinkerns rasch vor sich geht und zwar bei 180-200°, während diejenige eines Cyclohexankerns viel langsamer abläuft und eine Temperatur bis zu 280° erfordert.

Mit der Konstitution eines Dehydrierungsprodukts von Yohimbin, dem Tetradehydroyohimbin, beschäftigt sich die Arbeit von H. Schwarz¹⁰⁾.

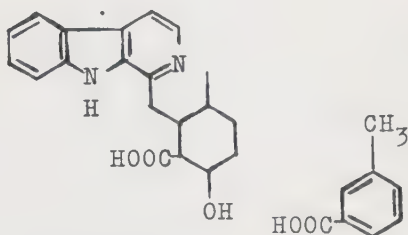
Tetradehydroyohimbin erhält man aus Yohimbin mittels Bleitetraacetatoxydation. Verseifung mit Alkali liefert die

- 1) M.M. Janot, J. Keufer & J. Le Men, Bl. 1952, 230.
- 2) P. Karrer & P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).
- 3) W.H. Perkin jun., R. Robinson, Soc. 115, 933 (1919).
- 4) N.J. Asahina & T. Ohta, J.Pharm.Soc.Japan 1927, 81.
- 5) J.N. Ashley & R. Robinson, Soc. 1928, 1376.
- 6) W.O. Kermack, W.H. Perkin & R. Robinson, Soc. 121, 1872, (1922).
- 7) G. Tatsui, J. Pharm. Soc. Japan 48, 92 (1928).
- 8) H.S.B. Barrett, W.H. Perkin jun. & R. Robinson, Soc. 1929, 2942.
- 9) H. Schwarz & E. Schlittler, Helv. 34, 629 (1951).
- 10) H. Schwarz, Exper. 6, 330 (1950).

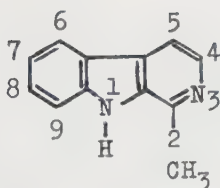
Tetradehydroyohimboasäure¹⁾. Aus den Untersuchungen von Hahn¹⁾ und von Witkop²⁾ resultierten zwei Strukturformeln (I und II) für die Säure; beide Strukturen sollten die Aufspaltung zu Harman (III) und m-Toluylsäure (IV) mit Natronlauge im Amylalkohol verständlich machen:



I (nach Hahn)



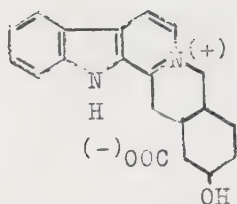
II (nach Witkop)



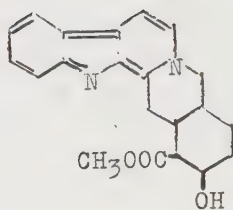
III

Aus dem Studium der Absorptionsspektren von Tetradehydroyohimboasäure, Tetradehydroyohimbin und seiner Salze kam H. Schwarz zu³⁾ dem Schluss, die von Hahn bzw. Witkop angegebenen Strukturformeln für diese Substanzen ablehnen zu müssen und folgende Konstitution vorzuschlagen,

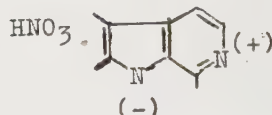
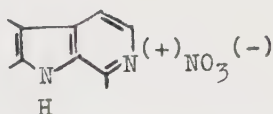
- 1) G. Hahn, E. Kappes, H. Ludewig, B. 67, 686 (1934).
- 2) B. Witkop, A. 554, 83 (1943); - F. Pruckner & B. Witkop, A. 554, 127 (1943).
- 3) H. Schwarz, Exper. 6, 330 (1950).



Tetradehydroyohimbo-
säure



Tetradehydro-
yohimbin



wobei die hierfür wesentlichen Gründe die folgenden waren: β -Carbolin ist farblos. Substitution des β -Carbolins in 2-Stellung hat im Spektrum keine Rotverschiebung zur Folge, während im Gegensatz hiezu Substitution in Stellung 3 eine Rotverschiebung bewirkt. Die Salze des Tetradehydro-yohimbins und die freie Säure zeigen das gleiche Spektrum, das sich jedoch als verschieden von dem des Tetradehydro-yohimbins erweist.

Bei Annahme obiger Struktur stellt sich Tetradehydro-yohimbin in eine Reihe mit natürlich vorkommenden quaternären β -Carbolinderivaten wie Sempervirin, Serpentin und Alstonin, worauf nachfolgend noch weiter zurückgekommen werden soll.

Von den aus der Struktur des Yohimbins möglichen optischen und sterischen Isomeren wurden zur Zeit der letzten zusammenfassenden Darstellungen¹⁾²⁾³⁾ zwölf Alkaloide als mehr oder minder bekannt angeführt.

- 1) T.A. Henry "The Plant Alkaloids" 4th Ed. London (1949).
- 2) P. Enslin, Dissertation Universität Zürich, 1949.
- 3) H. Boit "Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933" (1950).

Neuere Untersuchungen auf diesem Gebiet beschäftigten sich nur mit dem folgenden: Pseudo-Yohimbin. δ -Yohimbin, das in den erwähnten Zusammenfassungen noch als Yohimbin-isomer genannt wird, kann nach den Resultaten neuerer Arbeiten nicht mehr als solches klassifiziert werden und soll an anderer Stelle berücksichtigt werden.

Die Yohimbin-Isomeren:¹⁾

Alkaloid	Base		Hydrochlorid	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Yohimbin	234-235 ⁰	+84 bis 103 ⁰ (Py)	302-303 ⁰ od. 286 ⁰²⁾	+103-106 ⁰
Iso-yohimbin	238-240 ⁰	+99 bis 108 ⁰ (Py)	298-300 ⁰	+100-104 ⁰
α -Yohimbin (Corynanthidin)	234-235 ⁰ od. 243-244 ⁰	-9 ⁰ 3'; -18 ⁰ 3' (Py)	286 ⁰ (Zers.)	+53 ⁰ 6 bis 58 ⁰
β -Yohimbin	235-236 ⁰	-54 ⁰ (Py)	292 ⁰ (Zers.)	+27 ⁰ 7
γ -Yohimbin	240 ⁰ (Zers.)	-28 ⁰ 3 (Py)	312 ⁰ (Zers.)	+37 ⁰ 6
Pseudo-yohimbin	s.u.	+27 ⁰ 6 od. +26 ⁰ 6	258 ⁰	-10 ⁰ $\pm$ 1 ⁰ 5
Allo-yohimbin	B.H ₂ O: 135-140 ⁰ B.3H ₂ O: 98-99 ⁰ od. 104-105 ⁰	-73 ⁰ 6 (Py)	275-279 ⁰ (Zers.)	+30 ⁰ 3
Yohimben	276 ⁰	+43 ⁰ 7 (Py)	234 ⁰	-8 ⁰ 8
Corynanthin	241-242 ⁰	-73 ⁰ (Py)	285-290 ⁰	-64 ⁰
Paniculatin	--	-42 ⁰	--	+45 ⁰ 95
Rauwolscin	231-232 ⁰ (Zers.)	-40 ⁰ (Alkohol)	278-280 ⁰	+74 ⁰

1) Tabelle nach T.A. Henry "The Plant Alkaloids" 4th Ed. London 1949.

2) B. Witkop, A. 554, 83 (1943).

Pseudo-yohimbin $C_{21}H_{26}O_3N_2$: Pseudo-yohimbin wurde 1926 aus Yohimbe-Rinde-Rückständen von Karrer und Salomon¹⁾ zum ersten Mal isoliert. 1950 extrahierten M. Janot und Mitarbeiter²⁾ aus einer analogen Quelle ein Alkaloid, das sich trotz eines Unterschiedes im Schmelzpunkt:

gefundenen Smp. 293° gegenüber $264-265^{\circ}$ ¹⁾
oder 254° ³⁾

mit dem Pseudo-yohimbin identisch erwies.

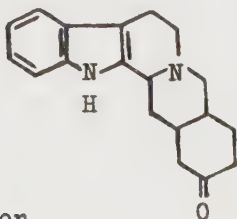
Sein U.V.-Spektrum zeigte den charakteristischen Indolchromophor an.

$\lambda(m\mu)$	281	225
$lg\epsilon$	3.86	4.48

Die Selendehydrierung führte zu den auch von Yohimbin erhaltenen Substanzen: Yobyryn, Tetrabyryn und Ketoyobyryn.

Die Verseifung lieferte die Pseudoyohimboasäure (Smp. $247-248^{\circ}$: $[\alpha]_D = -23^{+1^{\circ}}$ (P)).

Decarboxylierung mittels Natronkalk führte zu Yohimbon, $C_{19}H_{22}ON_2$, Smp. $310-311^{\circ}$, das sowohl aus Yohimboasäure (Verseifungsprodukt des Yohimbins), wie aus Yohimbensäure (Verseifungsprodukt des Yohimbens) bei der gleichen Umsetzung erhalten wird.



Yohimbon

- 1) P. Karrer & H. Salomon, *Helv.* 9, 1059 (1926).
- 2) M. Janot, R. Goutarel & M. Amin, *C.r.* 230, 2041 (1950).
- 3) P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* 32, 1396 (1949).

Die Oppenaueroxydation ergab ein von Yohimbon verschiedenes Keton, Pseudoyohimbon genannt, $C_{19}H_{22}CN_2$, Smp. 287° , welches bei Reduktion nach Wolff-Kishner nicht das erwartete Pseudoyohimban, sondern Yohimban $C_{19}H_{24}N_2$ Smp. 210° lieferte, das sich als identisch mit dem aus Yohimbin¹⁾ und dem aus Corynanthin²⁾ bei der analogen Behandlung erhaltenen Produkt erwies.

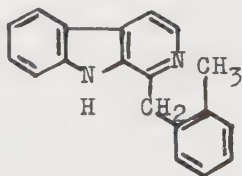
Vergleich der beobachteten Daten mit denjenigen, die für Yohimben³⁾⁴⁾ berichtet wurden, machten Janot und Mitarbeiter⁵⁾ auf die starke Verwandtschaft zwischen Yohimben und Pseudo-yohimbin aufmerksam. So zeigt Witkop, dass Yohimbensäure durch Decarboxylierung Yohimbon liefert, während die Oppenaueroxydation zu einer gänzlich verschiedenen Ketobase führte, dem Yohimbenon, Smp. 268° . Witkop erklärte dieses Resultat mit der Annahme einer verschiedenartigen Verknüpfung der Ringe D und E im Yohimbin und Yohimben, wobei der sterische Unterschied unter den extremen Bedingungen der Decarboxylierung mittels Natronkalk zum Verschwinden gebracht werde. In einer neueren Arbeit hat dann Witkop diese Aussage bezüglich dem Yohimbin präzisiert⁶⁾, indem er zeigen konnte, dass im Yohimbin die Ringe D und E sich in trans-Stellung befinden.

Janot und Mitarbeiter nehmen nun an, dass im Pseudo-yohimbin und Yohimben die Ringe D und E in cis-Stellung miteinander verknüpft sind. Der leichte Uebergang in die Yohimbinreihe durch Bildung von Yohimbon und Yohimban betont die Verwandtschaft zwischen Pseudo-yohimbin und Yohimben und führt die Autoren dazu, diese Alkaloide als cis-Decahydro-isochinoline anzusehen:

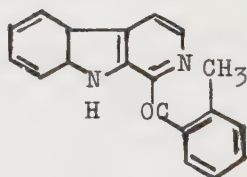
- 1) J. Jost, *Helv.* 32, 1297 (1949).
- 2) M. Janot & R. Goutarel, *Bl.* 16, 509, 659 (1949).
- 3) G. Hahn & W. Brandenburg, *B* 59, 2189 (1926); *B* 60, 669 (1927); G. Hahn & W. Stenner, *B* 61, 278 (1928).
- 4) B. Witkop, *A* 554, 83 (1943).
- 5) M. Janot, R. Goutarel & M. Amin, *C.r.* 230, 2041 (1950).
- 6) B. Witkop, *Am. Soc.* 71, 2559 (1949).

SEMPERVIRIN

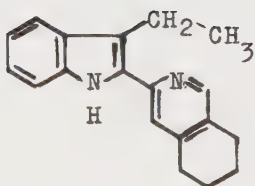
Sempervirin, $C_{19}H_{16}N_2 \cdot H_2O$, wurde von Stevenson und Sayre¹⁾ im nordamerikanischen Jasmin (*Gelsemium sempervirens*, Familie Loganiaceae) entdeckt und in kristalliner Form isoliert (mp. 258-260°). Die Bruttoformel bestimmte hingegen erst Hasenfratz²⁾, der es auch als einsäurige Base klassierte. Forsyth und Mitarbeiter³⁾ konnten u.a. ein tertiär-basisches Stickstoffatom feststellen. Von seinen Begleitalkaloiden Gelsemin und Gelsemicin unterscheidet es sich durch seine gelbe Farbe. Ausführlichere Untersuchungen wurden von Goutarel, Janot und Prelog durchgeführt⁴⁾. Sie nahmen an Sempervirin eine Selendehydrierung vor, die zum Ycbyrin (I) führte. Oxydation mittels Selen-dioxyd in siedendem Xylol lieferte Yobyron (II) während aus dem Alkaloid durch Raney-Nickel, ebenfalls in siedendem Xylol, Tetrabyrin(III)- entstand. Prelog schlug hierauf für Sempervirin folgende Struktur vor (IV):



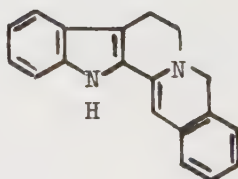
I.



II.



III.



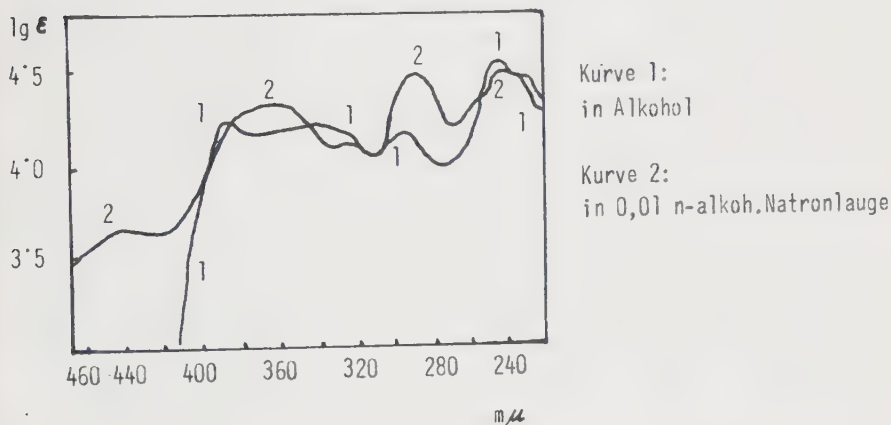
IV.

- 1) Stevenson & Sayre, J.Amer.pharm.Assoc. 4, 1458 (1915).
- 2) V. Hasenfratz, Bl 4 53, 1084 (1933).
- 3) W. Forsyth, S. Marrian & T. Stevens, Soc. 1945, 579.
- 4) R. Goutarel, M. Janot & V. Prelog, Exper. 4, 24 (1948); V. Prelog Helv. 31, 588 (1948).

Im Anschluss an den Strukturvorschlag Prelogs führten Swan¹⁾ sowie Edwards und Marion²⁾ die Synthese der Substanz durch, deren Konstitution dem Strukturvorschlag Prelogs für Sempervirin entsprach. Sowohl Swan als Edwards und Marion konnten feststellen, dass die synthetisierte Substanz nicht mit Sempervirin identisch ist, indem sie u.a. ein von Sempervirin verschiedenes UV.- und IR.-Spektrum aufweist.

Sempervirin

(Spektrum aufgenommen von V. Prelog, Helv. 31, 588 (1948))



Das Ir.-Spektrum zeigte auch, dass Sempervirin keine NH-Gruppe besitzt.

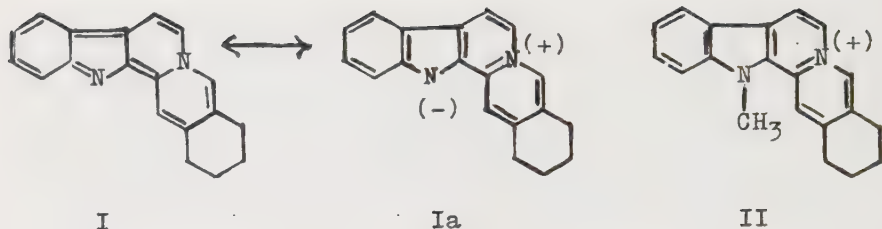
Woodward und Witkop³⁾ stellten nun neue Untersuchungen und Überlegungen hinsichtlich der Struktur von Sempervirin an, die sie eine neue Strukturformel aufstellen ließen (I, Ia), welche auch von Bentley und Stevens⁴⁾ vorgeschlagen wurde:

1) G.A. Swan, Soc. 1949, 1720.

2) O.E. Edwards & L. Marion, Am.Soc. 71, 1694 (1949).

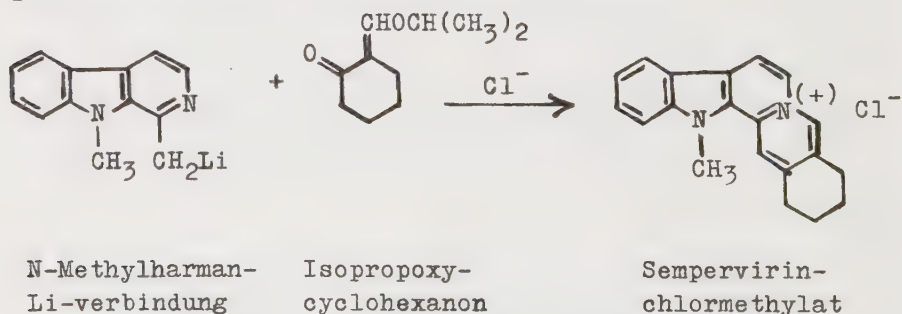
3) R.B. Woodward, B. Witkop, Am.Soc. 71, 379 (1949).

4) R. Bentley, S. Stevens, Nature 164, 141 (1949).



Die wesentlichen Punkte, die sie zur neuen Formulierung veranlassten sind nach ihren Angaben unter Berücksichtigung der experimentellen Daten Prelogs die folgenden: Die gegebene Formel steht in gutem Einklang mit der Farbe und der starken Basizität (p_K 10·6) des Alkaloids. Weiterhin finden sie Bestätigungen darin, dass 1. das IR.-Spektrum im NH-Gebiet keine Bande im Gegensatz zu allen nicht substituierten Indolderivaten besitzt, die eine scharfe Bande bei 2·9 aufweisen. 2. Wenn Sempervirinchlormethylat mit Selen erhitzt wird, entsteht N-Methyl-yobyryin, dessen U.V.-Spektrum fast identisch mit dem vom Yobyryin gelieferten ist, während sein IR.-Spektrum keine NH-Bande aufweist. Diese Beobachtungen stützten die Ansicht, dass das Chlormethylat von Sempervirin das Kation II enthält.

Einen überzeugenden Beweis für die vorgeschlagene Struktur für Sempervirin gelang Woodward und McLamore¹⁾ durch die Synthese von Sempervirinchlormethylat zu erbringen:



1) R.B. Woodward, W.M. McLamore, Am.Soc. 71, 379 (1949).

SERPENTIN

Aus den Wurzeln von *Rauwolfia Serpentina* (Fam. Apocynaceae) isolierten Siddiqui und Siddiqui Serpentin neben einer Anzahl anderer Alkaloide. Diese Forscher waren es auch, die die ersten chemischen Untersuchungen dieser Alkaloidgruppe unternahmen¹⁾. Sie konnten u.a. beobachten, dass *Rauwolfia Serpentina* zwei Gruppen von Alkaloiden enthält: die farblosen Alkaloide von mässig starker Basizität (Ajmalin, Ajmalinin und Ajmalicin) und die intensiv gelb gefärbten Basen mit stark basischem Charakter (Serpentin und Serpentinin). - Einem derartigen parallelem Auftreten von farblosen und gelben Basen in der gleichen Pflanze sind wir bereits bei *Gelsemium sempervirens*, der das Alkaloid Sempervirin enthaltenden Pflanze, begegnet. -

Eingehendere chemische Untersuchungen stellten in der Folge erst Schlittler und Schwarz²⁾ an.

Beim Versuch, die Bruttoformel für das Alkaloid aufzustellen, begegneten sie grossen Schwierigkeiten, indem es nicht gelang, die Base ohne Kristalllösungsmittel zu isolieren. Erst auf dem Umweg über die Analyse verschiedener hergestellter Salze (Hydrochlorid, Perchlorat, Sulfat, Pikrat und Jodmethylat) gelangten die Autoren zur Bruttoformel des Serpentins: $C_{21}H_{22}O_3N_2$. Sie verweisen hierbei auf analoge Schwierigkeiten bei der Isolierung von freiem Alstonin.

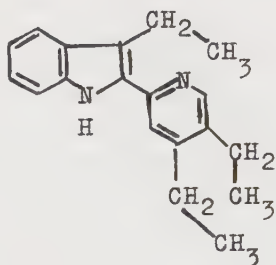
Nach Zeisel konnte eine Methoxylgruppe nachgewiesen werden, die in Form einer Carbomethoxygruppe vorliegt, wie die Isolierung der Serpentinsäure zu schliessen erlaubte. Ueber das dritte Sauerstoffatom konnte bis jetzt noch keine sichere Aussage gemacht werden. Die Autoren nehmen die Existenz einer Aetherbrücke an, weil es ihnen nicht gelang, eine Hydroxylgruppe oder Carbonylgruppe nachzuweisen. Aus dem IR.-Spektrum konnte der Schluss gezogen werden, dass beide vorhandenen Stickstoffatome tertiären Charakter aufweisen, indem keine NH-Absorptionsbande festzustellen war.

1) S. Siddiqui & R.H. Siddiqui, J.Ind.Soc. 8, 667 (1931); 9, 539 (1932); 12, 37 (1935); 16, 421 (1939).

2) E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. 33, 1463 (1950).

Selendehydrierung des Serpentina ergab eine Base $C_{19}H_{22}N_2$, die sich durch UV-Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt der Base und des Pikrates als identisch mit Alstyrin erwies.

Für dieses Dehydrierungsprodukt, das auch aus Alstonin¹⁾ und aus Corynanthein²⁾ erhalten werden kann, haben Karrer und Enslin²⁾ die folgende Strukturformel aufgestellt und bewiesen:



Alstyrin

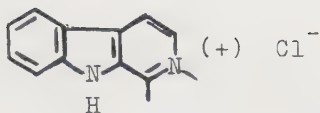
Die nun folgende Argumentation, die Schlittler und Schwarz in Bezug auf das chromophore System des Serpentina und seiner Salze anstellten, war nicht nur in Bezug auf Serpentin selbst ausschlaggebend, sondern beeinflussten auch sehr die Ueberlegungen, die zur Aufstellung der Strukturformel für das Alkaloid Alstonin angestellt wurden³⁾, worauf noch zurückzukommen sein wird. Gleichermassen gelten sie für das bereits beschriebene Alkaloid Sempervirin.

Den Autoren fiel es auf, dass die Salzbildung mit einer wesentlichen Farbaufhellung und mit einer Verschiebung des Absorptionsmaximums parallel ging. Die Spektren von Serpentinhydrochlorid und Yobyrinchlormethylat erwiesen sich als sehr ähnlich, woraus in beiden Salzen das chromophore System (I) vorliegen musste:

1) T.H. Sharp, Soc. 1938, 1393.

2) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949); 33, 100 (1950).

3) R.C. Elderfield & H.P. Gray, J. Org. Chem. 16, 506 (1951).



I

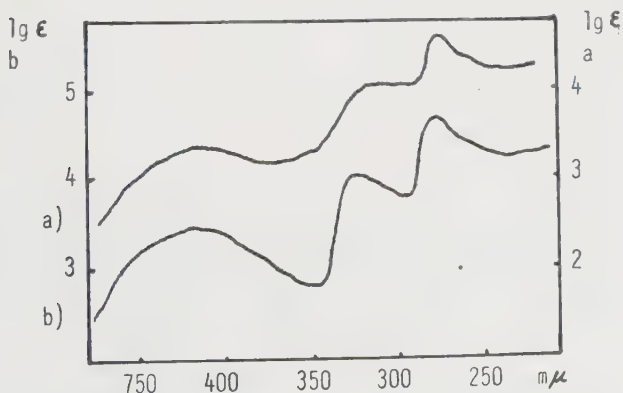
Da die Serpentinbase, nach dem IR-Spektrum zu schließen, keine NH-Gruppe aufweist, muss die Hydrochloridbildung unter Umlagerung des Doppelbindungssystems unter Addition von Wasserstoff an den Indolstickstoff und gleichzeitiger Bildung einer quaternären Base vor sich gehen.

Einen analogen Vorgang hiezu haben wir bereits beim Übergang des Sempervirins in sein Chlormethylat kennengelernt. Das gleiche gilt für Tetradehydro-yohimbin, dessen diesbezüglichen Verhältnisse weiter vorne schon diskutiert worden sind.

Die Autoren fanden nun, dass Tetradehydro-yohimbin und Serpentin einerseits und Tetradehydro-yohimbinnitrat und Serpentinnitrat andererseits beinahe die gleichen Spektren zeigen.

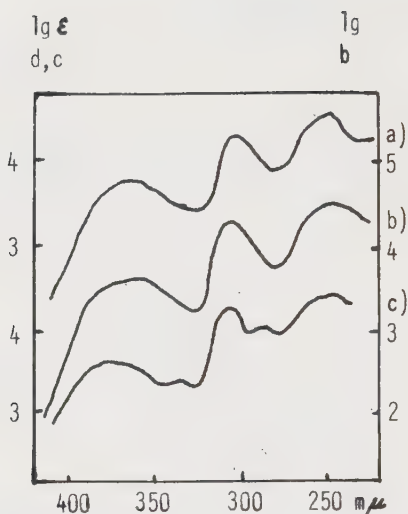
Spektren nach E. Schlittler & H. Schwarz

Helv. 33, 1463 (1950)



- a) Tetradehydro-yohimbin
- b) Serpentin

Beide Spektren in 0,01 n-alkoh. KOH aufgenommen.

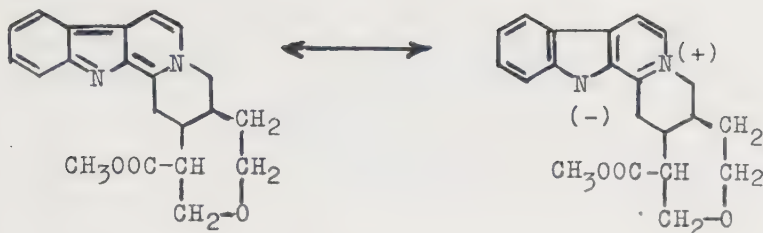


- a) Tetradhydro-yohimbinnitrat
 b) Serpentinnitrat
 c) Alstoninhydrochlorid¹⁾

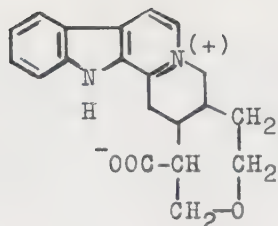
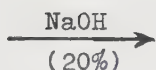
Alle 3 Spektren in Alkohol aufgenommen.

- 1) Spektrum nach Leonard & Elderfield, J.Org.Chem.
7, 556 (1942).

Aus diesen Tatsachen schlossen sie auf die gleiche Struktur der Ringe A, B und C in Serpentin und Tetradhydroyohimbin. Ueber die Ringe D und E glauben sie noch nichts bestimmtes aussagen zu können, bringen aber doch ein Strukturbild für Serpentin in Vorschlag, indem sie den Ring E in Analogie mit Ajmalin, dem Begleitalkaloid von Serpentin, siebengliedrig mit einem Aethersauerstoff und einer Carbomethoxygruppe in Stellung 16 schreiben:



Serpentin



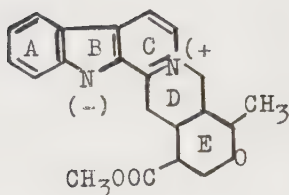
Serpentinsäure

Einer nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erschienenen Veröffentlichung von F. Bader und H. Schwarz¹⁾ ist zu entnehmen, dass auf Grund neu durchgeführten C-Methylbestimmungen eine endständige Methylgruppe festgestellt werden konnte, die ihren Sitz nur im Ring E haben kann, wenn man die Bildung von Alstyrin bei der Selendehydrierung des Alkaloids berücksichtigt.

Die Autoren schlagen nun deshalb für Serpentin eine im Ring E modifizierte Konstitutionsformel²⁾ vor, aus der ersichtlich ist, dass Serpentin mit Dihydroalstonin identisch ist:

1) Helv. 35, 1594 (1952).

2) E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. 33, 1463 (1950).



ALSTONIN

Alstonin, $C_{21}H_{20}O_3N_2$, wurde zum ersten Mal von Sharp¹⁾ aus der Rinde von *Alstonia constricta* (Fam. Apocynaceae) isoliert. Ein lösungsmittelfreies Kristallisat zu erhalten, war allerdings erst in jüngster Zeit möglich geworden²⁾. Die freie Base erwies sich als sehr instabil. Verdünnte Lösungen der Salze zeigten ausgeprägt blaue Fluoreszenz.

Sharp setzte später (1938) seine Untersuchungen an Alstonin fort³⁾. Bei katalytischer Hydrierung erhielt er Tetrahydroalstonin, $C_{21}H_{24}O_3N_2$, das bei Verseifung Tetrahydroalstoninsäure, als Hydrochlorid isoliert, $C_{20}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$, lieferte. Bei Anwendung der Selandehydrierung erhielt er sowohl aus Alstonin, wie aus Tetrahydroalstonin und Tetrahydroalstoninsäure eine sauerstofffreie Base, Alstyrin genannt, $C_{19}H_{22}N_2$, deren Struktur zu dieser Zeit noch nicht untersucht wurde und daher noch keinen entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der Konstitution von Alstonin leisten konnte.

Leonard und Elderfield⁴⁾, die nächsten Forscher, die sich mit der Strukturaufklärung von Alstonin beschäftigten, kamen bereits zu deutlicheren Resultaten. Bei der Alkalischmelze von Alstonin konnten sie neben nichtidentifizierbaren Fraktionen Harman isolieren. Tetrahydroal-

1) T.M. Sharp, Soc. 1934, 287.

2) E. Schlittler, H. Schwarz & F. Bader, Helv. 35, 271 (1952).

3) T.M. Sharp, Soc. 1938, 1353.

4) N.J. Leonard & R.C. Elderfield, J. Org. Chem. 7, 556 (1942).

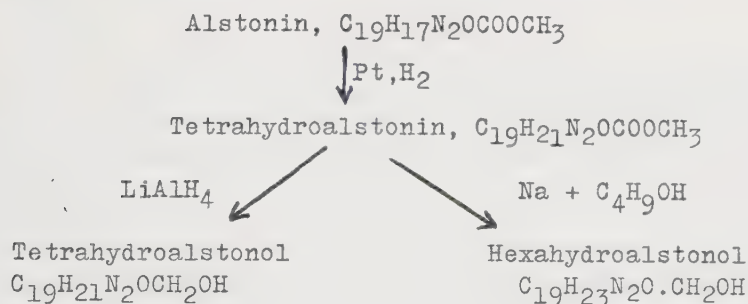
stonin lieferte unter gleichen Bedingungen Harman und Norharman. Bei Zinkstaubdestillation von Alstonin erhielten sie eine Substanz, die nach ihrem UV-Spektrum zu schliessen ein β -Carbolinderivat darstellte.

Das von Tetrahydroalstonin aufgenommene UV-Spektrum glich dem von Yohimbin gelieferten, wobei im Unterschied zu letzterem noch ein Absorptionsgebiet bei 250 m μ beobachtet wurde.

Aus den Resultaten dieser Untersuchungen konnte auf die Anwesenheit eines β -Carbolin-Kernes im Alkaloid geschlossen werden.

Nach längerer Unterbrechung wurden die Bemühungen zur Strukturaufklärung des Alstonin von Elderfield und Gray¹⁾ fortgesetzt. Deren wesentlichsten Untersuchungen sollen hier angeführt werden.

Alstonin wurde einer Reihe von Reduktionen unterworfen:



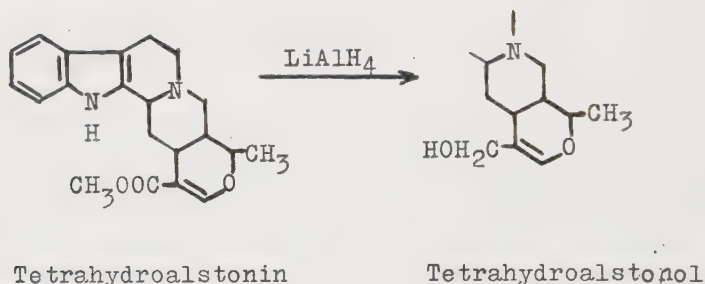
Bei Reduktion von Tetrahydroalstonin mit Lithiumaluminiumhydrid wurde eine neue Substanz, das Tetrahydroalstonol, gebildet. Hierbei wurden zwei H-Atome nicht aufgenommen, welche bei der Reduktion mit Natrium und Butanol zusätzlich aufgenommen wurden.

Die UV-Spektren von Tetrahydroalstonol, Hexahydroalstonol und Tetrahydroalstonin zeigten, dass die Doppelbindung im Tetrahydroalstonin mit der Estergruppe, aber

1) R.C. Elderfield & A.P. Gray, J. Org. Chem. 16, 506 (1951).

nicht mit dem Indolsystem konjugiert ist. Zu den gleichen Resultaten führte die Betrachtung der IR-Spektren.

Kuhn-Roth-Bestimmungen bei Tetrahydroalstonin ergaben eine endständige C-Methylgruppe. Unter Berücksichtigung der Alstyrimbildung aus Tetrahydroalstonin bei Selendehydrierung konnten nun für Tetrahydroalstonin und Tetrahydroalstonol folgende Strukturen vorgeschlagen werden^{*)},



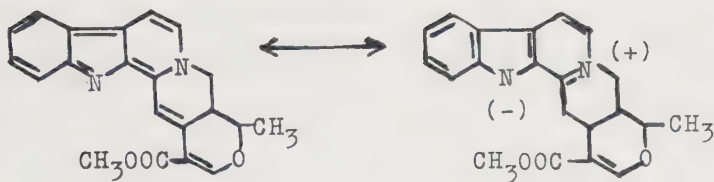
indem jetzt bereits das Formelbild für Alstyrim durch Karrer und Enslin¹⁾ aufgefunden worden war.

Da bei Alstyrim ebenso wie bei Serpentin, Sempervirin und Tetrahydroyohimbin eine Verschiedenheit der Absorptionsspektren zwischen Base und Salz festgestellt werden konnte, wurde nun für Alstonin selbst, unter Berücksichtigung der Beobachtungen von Schlittler und Schwarz²⁾ ein Strukturbild als möglich angegeben, das hier mit der bereits bei Anführung der Formel für Tetrahydroalstonin benutzten leichten Modifikation in Bezug auf die Lage der Doppelbindung im Ring E wiedergegeben werden soll:

1) loc. cit.

2) E. Schlittler, H. Schwarz, *Helv.* 33, 1463 (1950).

*) Lage der Doppelbindung im Ring E nach Anregung von E. Schlittler, H. Schwarz & F. Bader, *Helv.* 35, 271 (1952) modifiziert.



Alstonin

δ-YOHIMBIN UND MAYUMBIN

1951 isolierte Raymond-Hamet aus der Rinde von *Pseudocinchona mayumbensis* (Fam. Rubiaceae) ein neues kristallines Alkaloid, das er Mayumbin nannte¹⁾.

Das Hydrochlorid, dem vorläufig noch keine einheitliche Bruttoformel zugeteilt werden konnte ($C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ oder $C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$) zeigte ähnliche Farbenreaktionen wie die Hydrochloride der Yohimbinisomeren, hingegen ein von diesen abweichendes UV-Spektrum.

Im Anschluss an die Entdeckung von Mayumbin wurde das Alkaloid δ-Yohimbin neuerlichen Untersuchungen unterworfen, da sich bei einer Ueberprüfung der UV-Spektren durch Raymond-Hamet und Goutarel²⁾ feststellen liess, dass sich dasjenige des δ-Yohimbinchlorhydrat zwar deutlich von demjenigen des Yohimbin-chlorhydrats verschieden, hingegen praktisch identisch mit dem von Mayumbinchlorhydrat und von Corynantheinchlorhydrat gelieferten UV-Spektrums erwies. - Gegenüber Corynanthein weist Mayumbin einen Mindergehalt einer OCH_3 -Gruppe auf.

Heinemann³⁾ beschrieb 1934 das δ-Yohimbin, welches er mittels fraktionierter Kristallisation von Handels-Yohimbin erhalten hatte. Die hierbei aufgestellte Brutto-

1) M. Raymond-Hamet, C.r. 232, 2354 (1951).

2) M. Raymond-Hamet & R. Goutarel, C.r. 233, 431 (1951)

3) H. Heinemann, Ber. 67, 15 (1934).

formel, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, machte es scheinbar zu einem Isomeren des Yohimbins. Die gleiche Ansicht bezüglich dieser Isomerie vertraten später auch Witkop¹⁾ sowie Janot und Goutarel²⁾. Aus der bereits angeführten Arbeit von Raymond-Hamet und Goutarel, sowie aus den folgenden Untersuchungen von Janot und Goutarel³⁾, Goutarel und LeHir⁴⁾ resultierten jetzt neue Aspekte in Bezug auf die Struktur von δ -Yohimbin.

Als Bruttoformel für δ -Yohimbin ergab sich nach neueren Analysen $C_{21}H_{24}O_3N_2$, welche Bruttoformel auch dem Mayumbin erteilt werden konnte.

Vergleichende Untersuchungen der UV- und IR-Spektren zeigten im wesentlichen folgendes: Ausser der bereits angeführten Identität der UV-Spektren von δ -Yohimbin, Mayumbin und Corynanthein zeigte sich, dass auch Tetrahydroalstonin ein den genannten Alkaloiden gleiches UV-Spektrum aufwies.

Bei diesen Spektren, die nochmals bei Besprechung des Alkaloids Corynanthein im zweiten Teil dieser Abhandlung diskutiert werden sollen, treten erstens die für α, β -substituierten Indolderivate typischen zwei Absorptionsmaxima ($225 m\mu$ und $280 m\mu$), ausserdem aber ein charakteristisches Absorptionsgebiet bei $250 m\mu$ auf, das einem zweiten mit dem Indolchromophor nicht konjugierten Chromophor zugeschrieben wird und aus der Konjugation einer Methylestergruppe mit einem Enoläther resultieren dürfte³⁾:
 $ROOC-\underset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{C}}=C-OR'$. Die gleichen Aussagen erlaubten Untersuchungen der IR-Spektren.

Die mit δ -Yohimbin vorgenommene Selendehydrierung lieferte Alstyrin. Das gleiche Dehydrierungsprodukt wurde jüngst von Janot und Mitarbeiter⁵⁾ aus Mayumbin erhalten. Beide Basen zeigten nach Kuhn-Roth eine $C-CH_3$ -Gruppierung.

Diese Resultate führte die genannte Arbeitsgruppe zum Schluss, Mayumbin und δ -Yohimbin als Stereoisomere

1) B. Witkop, A 554, 83 (1943).

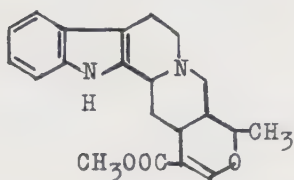
2) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 1949, 509, 659.

3) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 1951, 585.

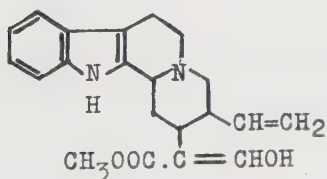
4) R. Goutarel & A. LeHir, Bl. 1951, 909.

5) M. Janot, R. Goutarel & J. Massoneau, C.r. 234, 850 (1952).

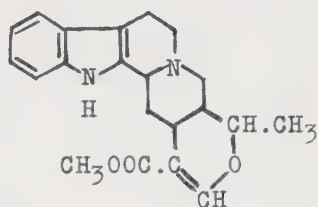
von Tetrahydroalstonin¹⁾ anzusehen, woraus für die genannten Alkaloide sich folgende Konstitution ergeben würde:



P. Karrer²⁾ fasst δ -Yohimbin und Mayumbin als intramolekulare Kondensationsprodukte des Entmethylierungsproduktes des Corynantheins, des Desmethylocorynantheins I ³⁾ auf: die Anlagerung der Hydroxylgruppe an den Vinylrest führt zum Formelbild II:



I.



II.

1) R.C. Elderfield & A.P. Gray, J.Org.Chem. 16, 506 (1951);
E. Schlittler, H. Schwarz & F. Bader, Helv. 35, 271
(1952).

2) P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam, Helv. 35, 851 (1952).

3) siehe auch II. Teil dieser Abhandlung.

MELINONIN -A

Auf der Suche nach Substanzen mit Curareaktivität in Rinde und Holz von *Strychnos melinoniana* Baillon (Fam. Loganiaceae) isolierten Schlittler und Hohl¹⁾ zwei quaternäre Chloride, die sich durch Löslichkeit unterschieden, und von den Autoren

Melinonin-A (Ausbeute 0,61 $\frac{0}{00}$) und

Melinonin-B (Ausbeute 0,03 $\frac{0}{00}$)

genannt wurden.

Beide Substanzen wiesen nur eine geringe Toxizität auf. Trotzdem wurde speziell Melinonin-A weiter chemisch untersucht, woraus sich für diese Substanz eine Struktur ergab, die engere Verwandtschaft mit den eben beschriebenen Alkaloiden aufzeigt.

Analysen führten zur Bruttoformel $C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$.

Kurz zusammengefasst gestalteten sich die Untersuchungen von Schlittler und Hohl folgendermassen Vor Durchführung anderer Abbauprobversuche wurde das Alkaloid nach der Methode von Karrer und Schmid²⁾ in das tertiäre Nor-melinonin-A übergeführt, mit dem in der Folge die Experimente durchgeführt wurden. Als dessen Bruttoformel ergab sich $C_{21}H_{24}O_3N_2$ (Smp. 225-226°).

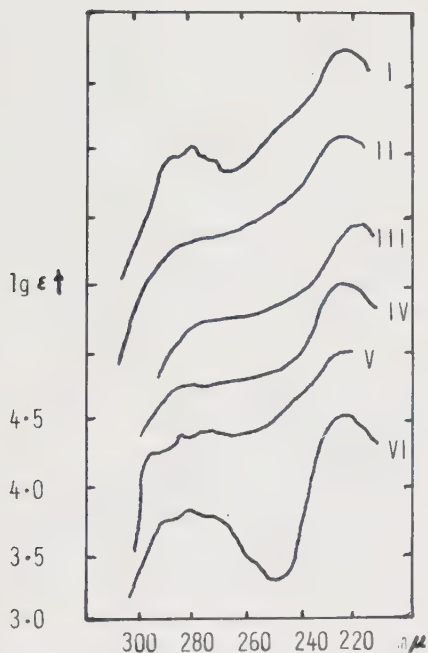
Aufschlussreich war die an Nor-melinonin vorgenommene Selendehydrierung, wobei Alstyrin, $C_{19}H_{22}N_2$, erhalten wurde. Entscheidend war auch die Untersuchung der UV- und IR-Spektren.

Mit der Isolierung von Alstyrin stellte sich Nor-melinonin in eine Reihe mit den Alkaloiden Serpentin, Corynanthein und Alstonin.

Das UV-Spektrum zeigte grosse Aehnlichkeit mit demjenigen des Corynantheins, einem Alkaloid, das im anschliessenden zweiten Teil der vorliegenden Arbeit ausführlich besprochen werden soll, weiterhin aber praktische Identität mit demjenigen des Tetrahydroalstonins.

1) E. Schlittler & J. Hohl, Helv. 35, 29 (1952).

2) P. Karrer & H. Schmid, Helv. 29, 1853 (1946).



- I: Tetrahydro-alstonin¹⁾
 II: Corynanthein²⁾
 III: Melinonin-A-perchlorat in Alkohol
 IV: Nor-Melinonin-A in Alkohol
 V: Mayumbin³⁾
 VI: Yohimbin¹⁾

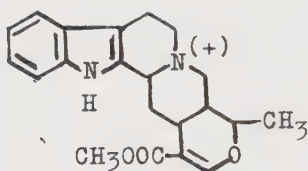
Die Kurven sind jeweils um 0,5 Einheiten nach oben verschoben.

- 1) N.Y. Leonard & R.C. Elderfiel, J. Org. Chem. 7, 556 (1942).
 2) M. Janot & R. Goutarel, C.r. 229, 363 (1949).
 3) Raymond-Hamet, C.r. 232, 2354 (1951).

Wir hatten bereits Gelegenheit, auf die charakteristische Form des Spektrums des Normelinonins mit seinen drei Absorptionsgebieten bei 225, 250 und 280 m μ hinzuweisen.

Weiterer Vergleich des Normelinonins mit Tetrahydroalstonin zeigte, dass eine Identität nicht nur in Bezug auf das UV-Spektrum vorlag, sondern dass die Substanzen auch gleiches IR-Spektrum, gleicher Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (Smp. 225-226°) aufwiesen.

Für Melinonin-A ergab sich so das folgende Formelbild:



wobei die Autoren nichtsdestoweniger eventuelle andere Möglichkeiten für die Formulierung von Melinonin-A nicht ausschliessen wollen, die wie die angegebene, aus der Struktur des Alstyrins, des wichtigsten Abbauprodukts, ableitbar wären.

II. UNTERSUCHUNGEN UEBER CORYNANTHEIN

1926 isolierten Karrer und Salomon¹⁾ aus Yohimbe-Rinde-Rückständen der Yohimbingewinnung zwei Alkaloide. Ueber das eine, Corynanthein, soll hier berichtet werden, während an einer anderen Stelle dieser Arbeit vom zweiten Alkaloid, dem Pseudoyohimbin, die Rede war.

Fourneau²⁾ und Raymond-Hamet³⁾ gewannen aus *Pseudocinchona africana* ein amorphes Alkaloid, von dem später Raymond-Hamet⁴⁾ feststellen konnte, dass es mit dem von Karrer und Salomon isolierten Corynanthein identisch sei.

Wie aus neueren Untersuchungen hervorgeht⁵⁾⁶⁾⁷⁾, kommt dem Corynanthein die Bruttoformel $C_{22}H_{26}O_3N_2$ zu.

$[\alpha]_D^{21} = +30 \cdot 15^\circ$ (i. Methanol).

Corynanthein existiert in zwei kristallinen Formen⁸⁾⁹⁾. Die eine, wasserfreie Form (β -Corynanthein nach Janot und Goutarel, Corynanthein anhydr. nach Karrer) schmilzt bei $169-171^\circ$, $[\alpha]_D = +28 \cdot 8^\circ$; die andere, kristallwasserhaltige Form (α -Corynanthein nach Janot und Goutarel, Corynantheinhydrat nach Karrer) zeigt einen Schmelzpunkt von 117° , $[\alpha]_D = +25 \cdot 5^\circ$. Beide Formen sind ineinander überföhrbar. Die höher schmelzende scheint die stabilere Form zu sein.

1) P. Karrer & H. Salomon, *Helv.* 9, 1059 (1926).

2) E. Fourneau, *C.r.* 148, 1770 (1909).

3) M. Raymond-Hamet, *Bl.Sci.Pharm.* 40, 523 (1933).

4) M. Raymond-Hamet, *C.r.* 197, 860 (1933); *J.Pharm.Chim.* 22, 306 (1935).

5) M. Janot & M. Chaigenau, *C.r.* 227, 982 (1948).

6) M. Chaigenau, *Ann.Pharm.Franc.* 7, 333 (1949).

7) P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* 32, 1390 (1949).

8) M. Janot & R. Goutarel, *Ann.Pharm.Franc.* 7, 648 (1949).

9) M. Janot, R. Goutarel, P. Karrer & P. Enslin, *Helv.* 33, 101 (1950).

Eine weitere Mannigfaltigkeit in den Erscheinungsformen des Corynantheins bezieht sich auf seinen Hydrierungsgrad. Hierüber soll weiter unten ausführlicher die Rede sein.

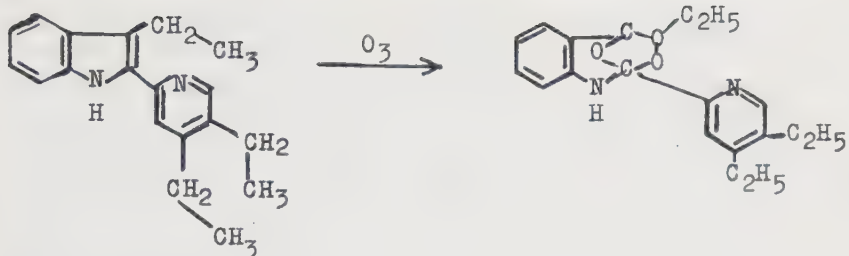
Das bei der Extraktion der Base vorerst erhaltene kristalline Hydrochlorid ist nicht einheitlich, indem es gelingt, die daraus gewonnene Corynanthein-Base in eine kristallisierte Fraktion und einen amorphen Anteil zu zerlegen¹⁾.

1935 konnte Raymond-Hamet zeigen, dass Corynanthein zwei OCH_3 -Gruppen aufweist, von denen eine als Carbomethoxy-Rest vorliegt²⁾.

Einen tieferen Einblick in die Konstitution des Corynantheins erhielt man, als 1949 Karrer und Enslin die Methode der Selendehydrierung zur Konstitutionsermittlung heranzogen³⁾. Die Selendehydrierung war zwar bereits an Corynanthein durchgeführt⁴⁾, die hierbei isolierten Produkte aber nicht näher untersucht worden. Sie isolierten hierbei eine Verbindung der Bruttoformel $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$, die sie Corynanthyryn nannten. Da die Verbindung grosse Ähnlichkeit mit Tetrabyrin, einem der Dehydrierungsprodukte von Yohimbin, aufwies, indem z.B. ihr UV.-Spektrum mit demjenigen von Tetrabyrin praktisch identisch schien, war es gegeben, zu ihrer Identifizierung einen Weg einzuschlagen, den Scholz⁵⁾ zur Aufklärung des Tétrabyrins angewendet hatte.

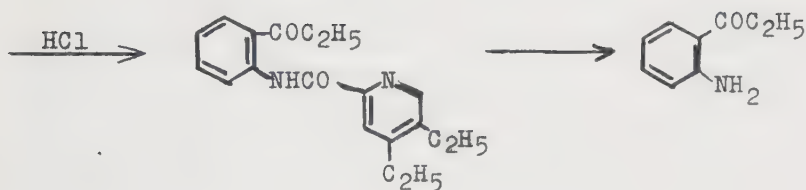
Durch Abbau von Corynanthyryn mit Ozon entstand ein Ozonid, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$, das bei der Hydrolyse in ein Keton, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (I) überging. Letzteres liess sich hydrolytisch zu o-Aminopropiophenon (II) und 3,4-Diäthylpyridin-6-carbonsäure (III) aufspalten. Aus diesen Spaltstücken ergab sich die Konstitutionsformel des Corynanthyryns:

- 1) M. Janot & R. Goutarel, Bl.Sci.Pharm. 45, 253 (1938); C.r.206, 1183 (1938); Bl. 8, 625 (1941).
- 2) M. Raymond-Hamet, J.Pharm.Chim. 22, 306 (1935).
- 3) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949); P. Enslin, Dissertation Universität Zürich 1949.
- 4) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 13, 535 (1946).
- 5) C. Scholz, Helv. 18, 923 (1935).



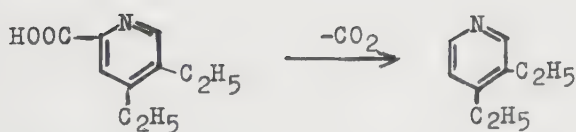
Corynanthyrin

Ozonid



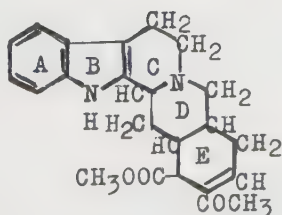
I

II



III

Für Corynanthein selbst wurde folgendes Formelbild vorgeschlagen:



wobei eine Sicherheit in Bezug auf die Anordnung der Ringe A bis D herrschte, während noch eine Unklarheit über den Rest $C_7H_{10}O_3$ bestand, der am Ring D angeschlossen ist.

Nach Auffinden der Struktur des Corynanthyrins drückten die Autoren noch die Vermutung aus, dass eine andere Base der gleichen Bruttoformel, $C_{19}H_{22}N_2$, von Sharp¹⁾ bei der Dehydrierung des Alstonins erhalten, mit Corynanthyrin identisch sein könnte, indem sie u.a. das gleiche UV.-Spektrum aufweist. Eine neuerliche Untersuchung²⁾ in dieser Richtung bestätigte die Annahme bezüglich der Identität zwischen Alstyrin und Corynanthyrin.

Die Aufklärung der Konstitution von Corynanthyrin (= Alstyrin) war nun nicht nur massgebend, um die Strukturverhältnisse bei Corynanthein kennenzulernen, sondern erwies sich in der Zukunft ausschlaggebend bei der Konstitutionsermittlung einer Anzahl anderer Alkaloide (Alstonin, Serpentin, δ -Yohimbin, Mayumbin und Melinonin-A), worüber wir bereits im ersten Teil der vorliegenden Arbeit berichten konnten.

In den nun folgenden Untersuchungen galt es, Klarheit über den Rest $C_7H_{10}O_3$ zu erhalten.

Die nächste Arbeit hierüber, von Chatterjee und Karrer³⁾ durchgeführt, konnte bereits die relativen Stellungen von Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein einwandfrei beweisen.

Einerseits wurde das Alkaloid mit $LiAlH_4$ umgesetzt, wobei nicht nur die Estergruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert wurde, sondern auch gleichzeitig eine Verseifung der Methyläthergruppe eintrat. Es bildete sich bei kürzerer Einwirkung eine Verbindung (neben einem Nebenprodukt der Formel $C_{20}H_{24}ON_2$), die Desmethyl-corynantheinalkohol genannt wurde. Durch Darstellung eines krist. p-Nitrophenylhydrazons liess sich eine Carbonylgruppe sicherstellen. Die Bildung dieser Carbonylverbindung aus Corynanthein bewies, dass die im genannten Alkaloid vorhandene Methoxylgruppe eine Enolmethyläthergruppe darstellt.

1) T.M. Sharp, Soc. 1938, 1353.

2) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 33, 100 (1950).

3) A. Chatterjee & P. Karrer, Helv. 33, 802 (1950).

Andererseits konnte durch Einwirkung von gasförmigem Chlorwasserstoff auf die Lösung von Corynanthein in Aceton das Hydrochlorid einer Base erhalten werden, die ebenfalls eine Carbonylgruppe aufwies, aber noch die unveränderte Estergruppe des Corynantheins enthielt. Die Substanz wurde Desmethylcorynanthein genannt. Sie zeigte mit Eisen-(III)-chlorid eine tiefe Braunrotfärbung, wodurch sie als Ester einer β -Ketosäure identifiziert war. Durch den Nachweis, dass es sich um eine β -Ketosäure handelt, waren die relativen Stellungen von Carboxylgruppe und Methoxylgruppe im Corynanthein festgelegt.

Desmethylcorynanthein wurde hierauf decarboxyliert, welche Reaktion leicht von statten ging, entsprechend seiner Natur als β -Ketosäure. Erhalten wurde eine Verbindung, die Descarboxycorynanthon genannt wurde und in der durch Herstellung eines Nitrophenylhydrazons wiederum die Carbonylgruppe nachgewiesen werden konnte.

Bei längerer Einwirkung und bei einem Ueberschuss von LiAlH_4 auf Corynanthein entstand die bei kürzerer Einwirkung als Nebenprodukt bereits angeführte Substanz als Hauptprodukt. Sie wurde Desmethoxycorynanthein-alkohol genannt und unterschied sich von Corynanthein durch Ersatz der Methoxylgruppe durch Wasserstoff und durch Reduktion der Estergruppe zur Alkoholgruppe. Katalytische Hydrierung führte zum Dihydro-desmethoxycorynanthein-alkohol.

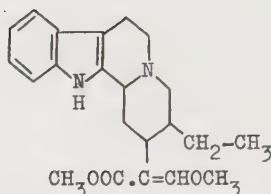
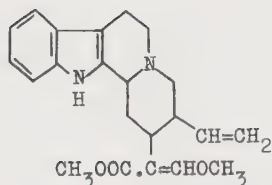
Die nun benutzte Formulierung der erwähnten Reaktionsfolgen entspricht den Resultaten neuerer Untersuchungen, auf die weiter unten noch näher eingegangen werden soll und dort auch begründet werden wird.

Formeln siehe nächste Seite!

Auf eine etwas andere Art bemühten sich Janot, Goutarel und Prelog Klarheit in Bezug auf den Rest $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ zu verschaffen¹⁾²⁾³⁾.

Durch successive Eliminierung der sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen im Corynanthein und Untersuchung der

- 1) M. Janot & R. Goutarel, C.r. 231, 152 (1950); Bl 1951, 588.
- 2) V. Prelog, M. Janot & R. Goutarel, C.r. 232, 1305 (1951).
- 3) M. Janot, R. Goutarel & V. Prelog, Helv. 34, 1207 (1951).

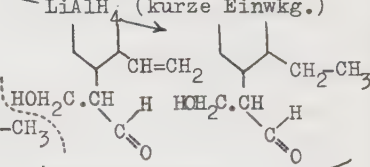
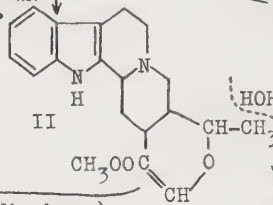
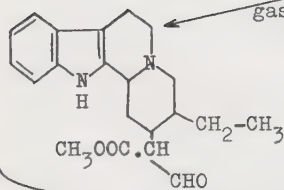


Vinyl-Corynanthein Dihydro-

gasf.

HCl

LiAlH₄ (kurze Einwkg.)



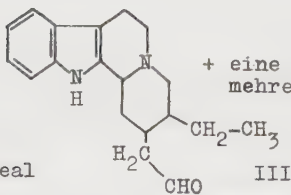
Desmethylcorynanthein (Mischung)

Desmethyl-corynanthein-alkohol (Mischung)

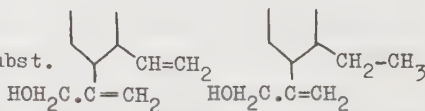
Erwärmen
m. wässr. HCl

LiAlH₄ (längere Einwkg.)

Dihydro-
corynantheal



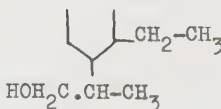
+ eine oder
mehrere Subst.



Desmethoxy-corynanthein-alkohol (Mischung)

Descarboxy-corynanthon
(amorphe Mischung)

katal.
Hydrierung

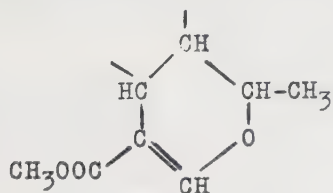


Dihydro-desmethoxy-
corynanthein-
alkohol

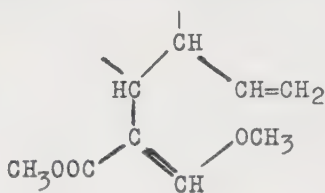
Abbauprodukte auf chemische und spektroskopische Weise konnten weitere Schlüsse in Bezug auf die Konstitution des Corynantheins gezogen werden.

Die Verseifung des Corynantheins, $C_{22}H_{26}O_3N_2$ mit alkoholischer Lauge führte zur Corynantheinsäure $C_{21}H_{24}O_3N_2$.

In Bezug auf die Verseifung von Corynanthein führten Karrer und Mitarbeiter eine Reihe von Versuchen aus, da es auffiel, dass Corynanthein wesentlich schwerer verseifbar ist als z.B. Yohimbin (s. experim. Teil). Eine gewisse Analogie hiezu kann vielleicht beim Alkaloid Alstonin gefunden werden, dessen Estergruppe die gleiche Stellung im Molekül aufweist, wie diejenige von Corynanthein:



Alstonin



Corynanthein

Sharp¹⁾ stellte eine ziemliche Resistenz von Tetrahydroalstonin gegenüber Alkalien fest, indem es erst nach langem Sieden mit 20%iger alkoholischer Kalilauge zur Tetrahydro-alstoninsäure hydrolysiert werden konnte.

Durch Erwärmen der Corynantheinsäure mit verd. Salzsäure erhielten Janot und Mitarbeiter eine methoxylfreie Verbindung, $C_{19}H_{22}ON_2$, die sich als Aldehyd erwies und Corynantheal genannt wurde. Reduktion des Aldehyds nach Wolff-Kishner ergab ein sauerstofffreies Produkt, das Corynanthean, $C_{19}H_{24}N_2$.

Die Aldehydnatur des Corynantheals folgte im wesentlichen neben seiner stark positiven Schiff'schen Reaktion aus folgendem:

Corynanthean, das aus Corynantheal mittels der Wolff-Kishner-Reaktion erhalten worden war, lieferte bei Oxydation nach Kuhn-Roth 0,8 Mol. Essigsäure, während aus Corynanthein und Corynantheal keine Essigsäure entstand.

1) T.M. Sharp, Soc. 1938, 1353.

Letztere Feststellungen dürften allerdings entsprechend neueren Untersuchungen von Karrer und Mitarbeitern¹⁾, auf die noch näher eingegangen werden soll, modifiziert werden müssen.

Aus dem Verhalten der Corynantheinsäure beim Erhitzen mit Säuren folgte mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass die sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen des Corynantheins eine Enoläther- und eine β -Carbonylgruppe sind, was bereits Karrer und Chatterjee²⁾ bewiesen hatten.

Auch das UV.-Spektrum bestätigte die aus den bis jetzt erwähnten Untersuchungen zu entnehmende Gruppierung

$\text{CH}_3\text{OOC}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{CHOCH}_3$, in dem die Bande bei 245 - 250 $\text{m}\mu$ auf den Chromophor $\text{ROOC}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{OR}$ hinweist.

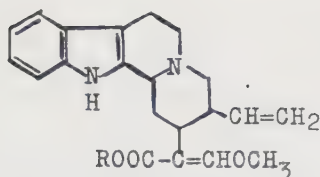
Die Autoren stellten fest, dass das Corynanthean bei der katalytischen Hydrierung in Methanol oder Eisessig mit einem Pd-Katalysator ein Mol Wasserstoff, unter Entstehung eines Dihydrocorynantheans $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$, aufnimmt. Das Dihydrocorynanthean zeigte ein gleiches UV-Spektrum wie Corynanthean. Die Oxydation nach Kuhn-Roth liess auf zwei endständige C-Methylgruppen schliessen, worauf die Annahme der Existenz einer $\text{C}=\text{CH}_2$ Gruppe im Corynanthein gemacht wurde. Zur Stützung dieser Annahme wurden Ozonisierungsversuche nach Methode Doeuvre³⁾ durchgeführt, bei denen aus Corynanthean und Corynanthein die Bildung von Formaldehyd nachgewiesen wurde, im Gegensatz zu Dihydrocorynanthein, aus dem kein Formaldehyd entstand. Auch dieser Befund dürfte unter Berücksichtigung der Arbeiten von Karrer, Schwyzer und Flam¹⁾ sowie Karrer und Kehrle⁴⁾ nach einer Modifikation verlangen. Trotzdem scheint der Schluss, den die Autoren aus ihren Untersuchungen zogen, das nämlich Corynanthein tetracyclisch und nicht, wie früher angenommen, pentacyclisch aufgebaut sei, dem Tatsachenmaterial zu entsprechen, indem sich alle durchgeführten Abbaureaktionen in Uebereinstimmung mit der jetzt aufgestellten Formel (I) für Corynanthein finden:

1) P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam, *Helv.* 34, 993 (1951); 35, 851 (1952).

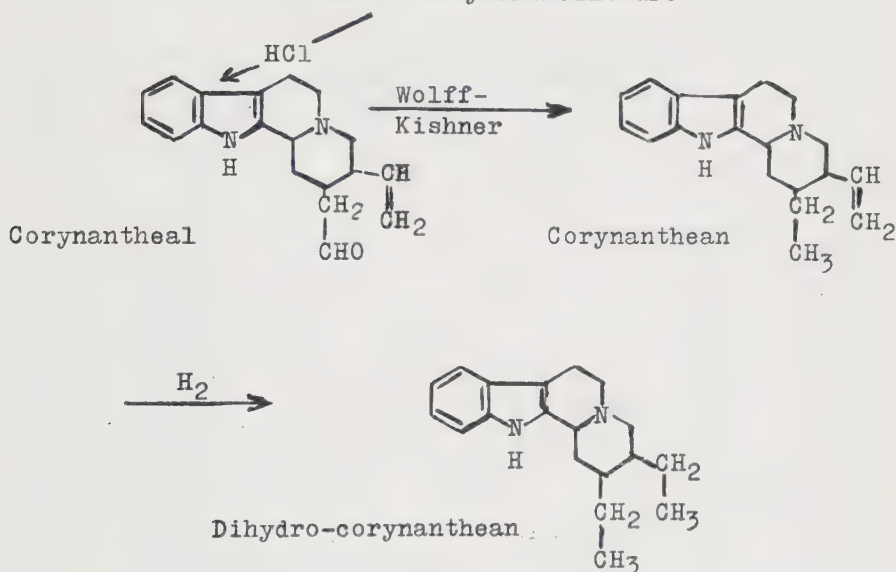
2) A. Chatterjee & P. Karrer, *Helv.* 33, 802 (1950).

3) J. Doeuvre, *Bl.* 1936, 613.

4) P. Karrer & J. Kehrle, *Helv.* 35, 862 (1952).

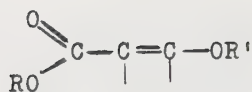


I: R = CH₃ Corynanthein
 II: R = H Corynantheinsäure



UV-Spektren¹⁾²⁾³⁾. Das UV-Spektrum von Corynanthein zeigt die zwei Maxima von α , β -substituierten Indolderivaten 225 m μ (log 4.64); 280 m μ (log 3.89), darüber hinaus beobachtet man eine wesentliche Absorption im Gebiet von 250 m μ , eine Absorption die auf ein zweites Chromophor bezogen werden kann, das nicht mit dem Indolchromophor konjugiert ist und aus einer Konjugation der Methylester- und einer Enoläthergruppe von Typus

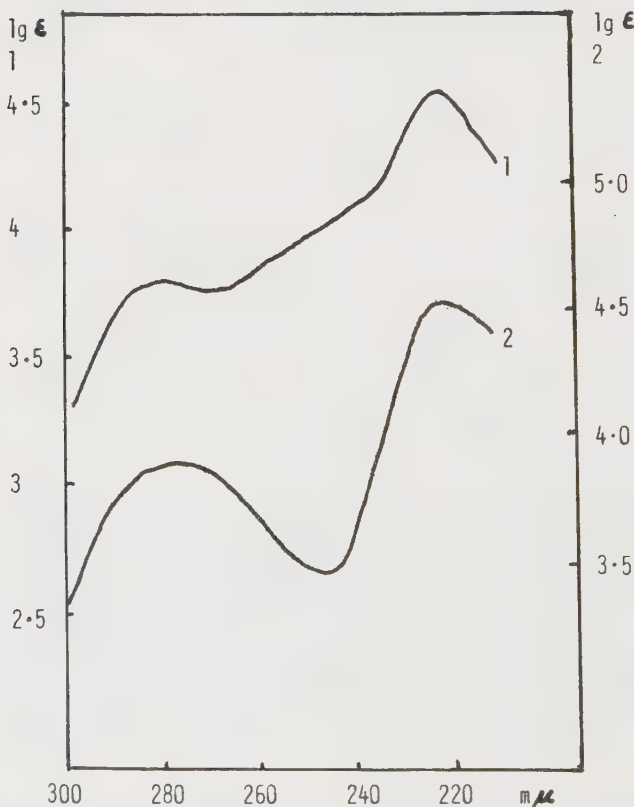
- 1) R. Goutarel & A. Berton, C.r. 217, 71 (1943).
- 2) M. Janot & R. Goutarel, C.r. 229, 360 (1949); Bl. 1951, 588.
- 3) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949).



resultiert. Alle Corynantheinderivate, die der Estergruppe beraubt sind: Decarboxy-corynanthein, Corynantheal, Dihydro-corynantheal, Corynanthean und Dihydro-corynanthean zeigen keine Absorption in diesem Gebiet und besitzen das für 2,3-Dimethyl-indol typische Spektrum:

Spektrum von M. Janot & R. Goutarel

Bl. 1950, 588



Kurve 1: Corynanthein

Kurve 2: 2,3-Dimethylindol

Dass das UV-Spektrum von Corynanthein die beiden Maxima von 2,3-Dimethylindol aufweist, ist ein Beweis dafür, dass weder die sauerstoffhaltigen Gruppen noch die Vinylgruppe mit dem Indolkern in Konjugation stehen.

Das UV-Spektrum von Alstyrin gibt ebenfalls deutlich Rechenschaft über die Struktur dieser Verbindung. Es ist mit demjenigen von Tetrabyrin identisch, indem auch bei Alstyrin eine Konjugation des Indolkerns mit dem Pyridinkern vorhanden ist.

IR-Spektren. Von einer ausführlichen Diskussion der IR-Spektren von Corynanthein und seiner Abbauprodukte soll hier abgesehen werden, da eine solche bereits von H. Günthard in einer schon zitierten Arbeit¹⁾ durchgeführt worden ist. Hier sollen kurz die dieser Arbeit entnommenen Daten in Bezug auf Corynanthein angeführt werden.

Bei 3μ tritt die für die Gruppierung NH charakteristische Bande auf. Bei 6μ sind zwei wesentliche Banden festzustellen; die eine bei 5.9μ wird der Gruppierung $-\text{COOCH}_3$ zugeschrieben, die Bande bei 6.2μ dürfte der Enolgruppe zukommen. Bei 9μ tritt die zur Gruppierung C-O-C gehörige Bande auf. Bei 11μ kann man eine schwächere Absorption beobachten, die der Gruppierung $\text{CH}=\text{CH}_2$ zukommt; (eine derartige Bande wurde bereits der Vinylgruppe von Cinchonin und Cinchonamin zugeschrieben²⁾). Letztere Absorption verschwindet bei Dihydro-corynantheal bzw. Dihydro-corynanthean. Im Gebiet von 12μ und 14μ kann dann noch eine für Benzol bzw. o-substituiertem Benzol charakteristische Bande festgestellt werden

Im Verlauf der Untersuchungen über Corynanthein hatten sich Unstimmigkeiten in Bezug auf Versuchsergebnisse bemerkbar gemacht, die wir hier schon jeweils kurz erwähnt haben, auf die nun etwas näher eingegangen werden soll, indem sie die Ursache neuer Arbeiten³⁾ waren.

1) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 1951, 588 (hier auch IR-Spektren).

2) R. Goutarel, M. Janot, V. Prelog & W.I. Taylor, Helv. 33, 150 (1950).

3) P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam, Helv. 35, 851 (1952).

Während Karrer und Mitarbeiter¹⁾ zeigen konnten, dass Corynanthein eine an Kohlenstoff gebundene CH_3 -Gruppe enthält ($\text{C}-\text{CH}_3$ bestimmt nach Kuhn-Roth), glaubten Prelog, Janot und Goutarel²⁾, sowie Janot und Goutarel³⁾ keine $\text{C}-\text{CH}_3$ Gruppe im Corynanthein nachweisen zu können. Die letzteren Autoren fanden ausserdem, wie bereits erwähnt, dass beim Nachweis von Vinylgruppen nach Doeuvre Corynanthein eine ebenso stark positive Reaktion wie Chinin ergebe, was nicht bestätigt werden konnte⁴⁾.

Aus den Messungen ergab sich, dass bei Anwendung der Doeuvre-Reaktion⁵⁾ d.h. dem Nachweis von $>\text{C}=\text{CH}_2$ Gruppen durch Ozonisierung und Bestimmung des gebildeten Formaldehyds krist. Corynanthein, wie es aus den Pflanzenmaterialien erhalten werden kann, bedeutend tiefere Formaldehyd-Werte als Chinin liefert. Ausserdem konnte nachgewiesen werden, dass auch andere Alkaloide, die keine $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppe enthalten (z.B. Strychnin, Nicotin, Thebain) bei der Reaktion kleine Mengen von Formaldehyd lieferten.

Bei der Ueberprüfung der Einheitlichkeit des Corynantheins liess sich feststellen, dass alle bisher isolierten und bearbeiteten Corynanthein-Präparate (sowohl aus Pausinystalia Yohimba, wie aus Pseudocinchona africana) Mischungen zweier Verbindungen sind, von denen die eine das Dihydroderivat des anderen ist. Die eine Verbindung wurde als Corynanthein, die andere als Dihydro-corynanthein bezeichnet. Da fraktionierte Kristallisation erfolglos war, wurde eine chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd gewählt. Die Unterschiede in der Absorptionsstärke von Corynanthein und Dihydro-corynanthein erwiesen sich aber als so gering, dass zwar eine Verschiebung im Gehalt der beiden Basen in den Spitzen- und Endfraktionen des Chromatogramms erreicht wurde, das Corynanthein jedoch nicht einheitlich erhalten werden konnte.

1) P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam, Helv. 34, 993 (1951).

2) V. Prelog, M. Janot & R. Goutarel, C.r. 232, 1305 (1951); Helv. 34, 1207 (1951).

3) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 1951, 588.

4) P. Karrer & J. Kebrle, Helv. 35, 862 (1952).

5) J. Doeuvre, Bl. 1936, 613; Y.R. Naves, Helv. 32, 1151 (1949).

Auch in den Schmelzpunkten von reinem Dihydro-corynantheïn, erhalten durch Hydrierung der ursprünglich vorhandenen Mischung, dem Rohcorynantheïn und Corynantheïn vom Reinheitsgrad 70% zeigten sich nur geringe Unterschiede:

a) Dihydro-corynantheïn anhydr.	Smp. 177-177.5°
b) Rohcorynantheïn (sog. " β ")	" 172-174°
Gemisch von a) und b)	172-174°
Dihydro-corynantheïn, Hydrat	" 103-110°
Rohcorynantheïn, Hydrat (sog. " α ")	" 103-110°

Die UV-Spektren von Dihydro-corynantheïn und Corynantheïn sind sehr ähnlich, hingegen dürfte nach den Untersuchungen von H. Günthard¹⁾ eine Differenz in den IR-Spektren bemerkbar sein.

Während Rohcorynantheïn eine sehr schwache positive Doeuivre-Reaktion zeigte, fiel diese mit Dihydro-corynantheïn vollkommen negativ aus, wie folgende Tabelle anzeigt, die der bereits zitierten Arbeit von Karrer und Kebrle (in gekürzter Form) entstammt:

Ozonisierte Verbindung	Ausbeute an Formaldehyd nach 5 Min. Ozonisierung
Eugenol	 94 %
Rohcorynantheïn	 17 %
Dihydro-corynantheïn	 0 %

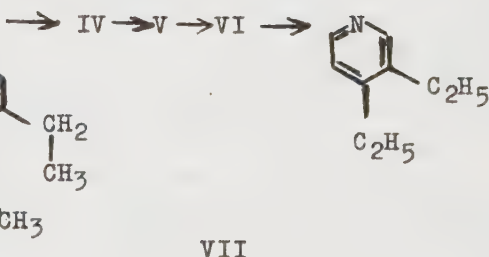
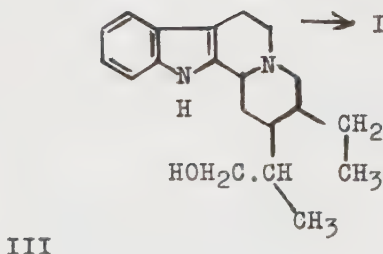
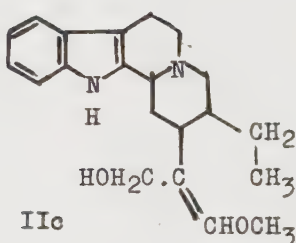
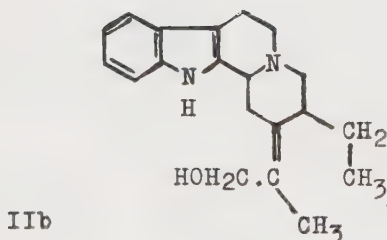
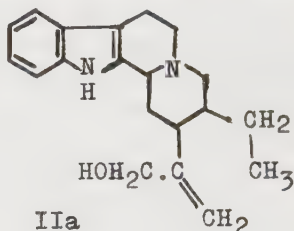
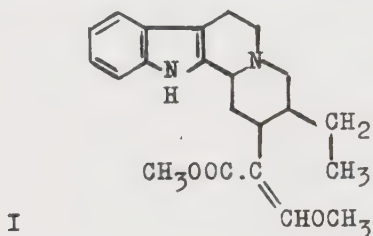
Der von Karrer und Mitarbeiter erbrachte Nachweis von C-Methyl im Rohcorynantheïn, ist auf das darin vorhandene Dihydro-corynantheïn zurückzuführen, das den Hauptteil der Präparate bildet.

Zur weiteren Konstitutionsaufklärung wurde nun reines Dihydro-corynantheïn verwendet, das durch Hydrierung von Rohcorynantheïn gewonnen wurde.

Durch Reduktion der Dihydro-Verbindung (I) mit LiAlH_4 entstanden zwei isomere Desmethoxy-dihydro-corynantheïn-alkohole (IIa, IIb) und Dihydro-corynantheïn-alkohol (IIc). Die isomeren Desmethoxy-dihydro-corynantheïn-alkohole lieferten bei der katalytischen Reduktion den gleichen Tetrahydro-desmethoxy-corynantheïn-alkohol (III).

1) M. Janot & R. Goutarel, Bl. 1951, 588.

Durch Dehydrierung mittels Selen wurde dieser Alkohol in eine Verbindung (IV) übergeführt, welche in ihren Eigenschaften mit Alstyrin weitgehend übereinstimmte und eine Mischung von Alstyrin und dessen Methylhomologen darstellen dürfte. Sie wurde nach B. Witkop und H. Fiedler¹⁾ mit Wasserstoffsuperoxyd zu einer Substanz (V) oxydiert, die dem früher²⁾ beschriebenen 2-(4',5'-Diäthylpicolyl-2')-aminopropiophenon, sowie ein α -Picolinsäurederivat (VI), aus dem durch Decarboxylierung (Erhitzen mit Kupferpulver) als Hauptprodukt 3,4-Diäthylpyridin (VII) erhalten wurden.

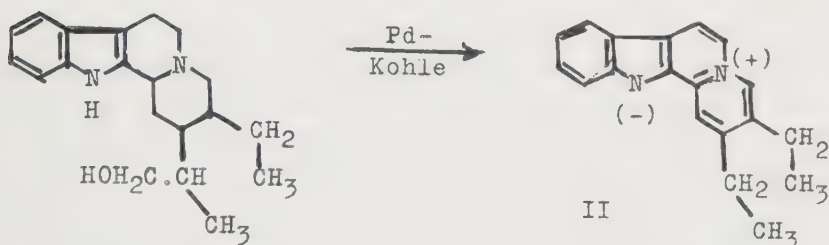


1) A 558, 91 (1947).

2) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949).

Das Vorkommen von 3,4-Diäthylpyridin zeigt an, dass bei der Dehydrierung des Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohols ein Abbau der Isopropylseitenkette zum Aethylrest stattfand. Analoge Vorgänge konnten bei Untersuchungen beobachtet werden, die in Verbindung mit den eben erwähnten durchgeführt wurden.

R. Schwyzer¹⁾ nahm an Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol eine Dehydrierung mittels eines sauren Palladium-Kohle-Katalysators vor, wobei er eine Verbindung der vermutlichen Formel (II) erhielt, die im UV-Absorptionsspektrum mit Sempervirin übereinstimmte und daher dessen Chromophor enthält:



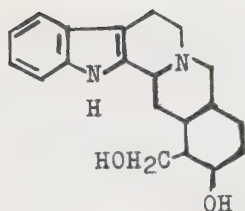
Bei der Dehydrierung²⁾ des Yohimbylalkohols³⁾ mittels Selen, bei der die gleichen Bedingungen wie bei der Dehydrierung von Yohimbin selbst⁴⁾ eingehalten wurden, erhielt man ein Gemisch von wenig Yobyryin und einer grösseren Menge Methylyobyryin (1-(2',6',-Dimethyl-benzyl)-9-pyrid-[3,4-b]-indol), wohingegen bei der Dehydrierung des Yohimbylalkohols mittels Palladium nur Yobyryin isoliert werden konnte:

1) R. Schwyzer, *Helv.* 35, 867 (1952).

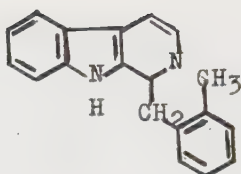
2) P. Karrer, R. Schwyzer, A. Flam & R. Saemann, *Helv.* 35, 865 (1952).

3) A. Chatterjee & P. Karrer, *Helv.* 33, 802 (1950); R. Elderfield & A.P. Gray, *J.Org.Chem.* 16, 506 (1951).

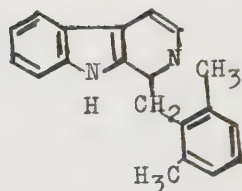
4) F. Mendlik & J.P. Wibaut, *R* 48, 191 (1929); 50, 91 (1931); weitere Zitate s.u.1).



Yohimbyl-alkohol



Yobyryn



Methyl-yobyryn

Aus diesen Beobachtungen kann also entnommen werden, dass die $-CH_2OH$ -Gruppe, je nach den Reaktionsbedingungen, in eine Methylgruppe umgewandelt oder abgespalten werden kann.

Bei der teilweisen Wiederholung der von Chatterjee und Karrer¹⁾ durchgeführten Versuchsfolge ergab sich, dass hier ebenfalls ein Weg gegeben war, um Dihydro-corynantheal zu erhalten.

Wenn man von Corynanthein auf die bereits beschriebene Art²⁾ über das "Desmethyl-corynanthein" (einer Mischung der Verbindung I mit einer zweiten Substanz, der vielleicht Formel II zukommt) zum Descarboxy-corynanthon gelangt, hat man bereits Dihydro-corynantheal, vorläufig noch zusammen mit anderen Substanzen, erhalten. Aus diesem Gemisch gelang es durch Sublimation und nachfolgende Kristallisation reines Dihydro-corynantheal vom Smp. $187-188^\circ$ zu isolieren, das sich als identisch mit dem Produkt erwies, welches nach der Methode von Janot und Goutarel erhalten worden war.

1) A. Chatterjee & P. Karrer, *Helv.* 33, 802 (1950); R. El-derfield & A.P. Gray, *J.Org.Chem.* 16, 506 (1951).

2) Formulierung der Reaktionsfolge Seite 38.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

ISOLIERUNG VON CORYNANTHEIN

Die seinerzeit zur Isolierung des Alkaloids angegebene Methode¹⁾ wurde etwas umgearbeitet und gestaltete sich nun wie folgt:

450 g Yohimbe-Rindenrückstände wurden im Scheidetrichter mit 1,5 lt Chloroform gelöst. Es erfolgte Zugabe von 1 lt verd. Salzsäure (100 cc konz. HCl auf 1 lt verdünnt). Nach kräftigem Durchschütteln, wobei sich an den Wandungen des Scheidetrichters harzige Produkte abschieden, wurde die Chloroform-Lösung abgelassen und hierauf acht Mal mit je 500 cc verd. Salzsäure der angegebenen Konzentration ausgeschüttelt, hierauf getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Es erfolgte Auflösung des Rückstandes in 5 lt wässriger Ameisensäure (90 cc 85%ige Ameisensäure auf 1 lt verdünnt) und Freisetzung der Base mittels Ammoniak, wobei zur Vermeidung von Harzbildung äussere Eiskühlung erforderlich war. Man löste hierauf die Base in 200 cc Methanol und kochte unter Zusatz von Tierkohle kurz auf. Zum Filtrat gab man 22 g feste Weinsäure, die sich sofort in der Wärme löste. Nach dem Erkalten schied sich Corynantheintartrat ab. Das so erhaltene Tartrat wurde sorgfältig zuerst mit kalten, dann mit wenig heissem Methanol gewaschen und hierauf in 800 cc Wasser von 80° gelöst. Aus der gekühlten Lösung wurde die amorphe Base mit verd. Ammoniak ausgefällt. Zur Ueberführung in die kristalline Form wurde sie in 100 cc Methanol von 55° gelöst und bei dieser Temperatur Wasser bis zur Trübung zugesetzt, worauf bald Kristallisation eintrat.

Mitunter musste diese Reinigung über das Tartrat wiederholt werden um ein weisses, kristallines Produkt isolieren zu können.

1) P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949).

Ausbeute: 6,5 g Corynanthein anhydr. (:1,5 %) Smp. 170°.

Verseifungsversuche von Corynanthein-hydrochlorid

a) Die Einwaage (1,00 g) wurde mit 25 cc 6%iger methanolischer Kalilauge am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt und hierauf nach bestimmtem Zeitintervall mit 0,1 n-HCl gegen Phenolphthalein als Indikator eine Titration vorgenommen.

	ca. 0,1 n-HCl	ca. 0,1 n-HCl	} Blindwert
Zeit	für 1 cc der Probe + methan. KOH	für 1 cc der 6%igen meth. KOH	
Beginn		9'3	
5'	8'05	--	
1h	7'95	9'45	
2h	8'05	9'40	
4h	8'10	9'45	
6h	8'05	9'54	
8h	8'10	9'45	

Die Lösung wurde nach 8 Stunden in 100 cc Wasser eingegossen, wobei eine weisse Fällung auftrat, die mit Chloroform extrahiert wurde.

Die mit Chloroform extrahierte Lösung wurde mit Eisessig bis p_H 5 angesäuert und hierauf mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Erhalten: Nur 13 mg Corynantheinsäure (Smp. 176-178°) aus 1 g Corynanthein.

b) Die Einwaage (1,00 g) wurde in 25 cc 25%iger methan. Kalilauge zur Verseifung angesetzt. Bereits nach fünf Minuten Sieden fiel die Löslichkeitsprobe in Wasser positiv aus, indem keine Trübung mehr auftrat. Nach 2 Stunden wurde mit dem Sieden am Rückflusskühler aufgehört und nach Ansäuern mit Eisessig vier Mal mit je 30 cc Essigester extrahiert. Der getrocknete Essigesterextrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Erhalten: 147 mg (Smp. 180°).

Im Anschluss an diese beiden Experimente wurde versucht, eine Methode ausfindig zu machen, die eine höhere Ausbeute an Säure ermöglichen würde, wobei sich dann die folgende am besten bewährte:

1 g Corynanthein-hydrochlorid wurde in 10 cc 2 n-methan. Kalilauge (ca. 11%ig) während 7 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Hierauf erfolgte Zusatz von 8 cc Wasser und Einengung im Vakuum auf ca. 10 cc Flüssigkeitsvolumen. Auf tropfenweisen Zusatz von 7 cc 2 n-Essigsäure schied sich bei pH 6-7 ein Niederschlag der freien Säure ab, der abfiltriert werden konnte. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Aethanol wurden so 220 mg Säure vom Smp. 177° erhalten.

Analysen der Corynantheinsäure: C₂₁H₂₄O₃N₂

	C	H	N	-OCH ₃
Ber.	71,5	6,8	7,97	8,8
Gef: Aus <u>Alkohol</u> umkristallisiert und bei 140° im Hochvakuum getrocknet	68,52	7,35	8,81	12,23
Gef: Aus <u>Aceton</u> umkristallisiert und im Hochvakuum bei 140° getrocknet	71,59	7,63	8,00	9,40
Gef: Aus <u>Dioxan</u> umkristallisiert	67,51	7,47		
Ber. mit 1 Mol Dioxan auskristallisiert	68,1	7,30		

Im Anschluss an die Verseifungsversuche von Corynanthein haben wir eine Folge von Bestimmungen der optischen Drehung von Corynantheinsäure, die jeweils nach verschiedenen Verseifungsmethoden isoliert worden war, vorgenommen:

a) 1 g Corynanthein-hydr. wurde in 25 cc 25%iger methanolischer Kalilauge während 1 1/2 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, worauf die Aufarbeitung und Isolierung der Säure auf bereits beschriebene Weise erfolgte: Produkt a, F 175-176°.

b) 1 g Corynanthein-hydr. wurde in 10 cc 2n-methanolischer Kalilauge während 7 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, worauf Isolierung der Säure erfolgte: Produkt b, F 176-177°.

c) 1 g Corynanthein-hydr. wurde in 10 cc 2n-methanolischer Kalilauge während 7 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, worauf die Aufarbeitung gegenüber dem Versuch b) insofern variiert wurde, als hier der Alkohol vor der Neutralisation der Lauge im Vakuum verdampft wurde, während im Versuch b) die Lösung zur Vertreibung des Alkohols offen auf dem Wasserbad erhitzt wurde, worauf wir Essigsäure bis pH = 6-7 zfügten, wobei sich die Säure abschied. Produkt c, F 176-177°.

1. Bestimmung der opt. Drehung der Produkte a,b,c in methanolischer Lösung:

Produkt <u>a</u> :	Blindwert	Lösung
Einwaage: 0,1015 g Säure	0,00	0,02
	0,00	0,02
<u>$[\alpha]_D \sim 0$</u>	-0,01	0,01
	0,00	0,01

Produkt <u>b</u> :	Lösung
Einwaage: 0,1003 g Säure	0,01
	0,00
<u>$[\alpha]_D \sim 0$</u>	0,01
	0,01

Produkt <u>c</u> :	Lösung
Einwaage: 0,1001 g	0,00
	0,01
<u>$[\alpha]_D \sim 0$</u>	0,00
	0,00

2. Bestimmung der opt. Drehung der Produkte a,b,c gelöst in
2n-Ammoniak:

Produkt <u>a</u> :	Blindwert	Lösung
Einwaage: 0,1018 g	0,00	-0,10
	0,00	0,08
	0,00	0,12
$[\alpha]_D = -9,6^\circ$		0,09
		0,08
		0,09
		0,13
		0,09
		-0,0975

Produkt <u>b</u> :	Lösung
Einwaage: 0,1003 g	-0,14
	0,15
	0,13
$[\alpha]_D = -14,0^\circ$	0,14
	0,15
	0,14
	-0,14

(Ablesungen am Instrument durch
Trübung der Lösung erschwert)

Produkt <u>c</u> :	Lösung
Einwaage: 0,1001 g	-0,20
	0,20
	0,20
$[\alpha]_D = -19,5^\circ$	0,20
	0,17
	0,19
	0,20
	-0,195

Darstellung von Yohimbylalkohol

18 g Yohimbin wurden in Tetrahydrofuran gelöst und unter mechanischem Rühren zu einer Lösung von 10 g LiAlH_4 in Tetrahydrofuran zutropfen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde während 6 Stunden zum Sieden erhitzt und hierauf mit 50 cc Wasser zersetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde 13,5 g, aus verd. Alkohol umkrist. Yohimbylalkohol (Smp. $147-149^\circ$) isoliert.

Selendehydrierung von Yohimbylalkohol

13,5 g krist. Yohimbylalkohol wurden mit 10 g grauem Selen innig vermischt und das Gemisch während 30 Minuten auf 300° erhitzt. Die erkaltete Schmelze haben wir während 28 Stunden im Soxhlet-Apparat mit reinem Benzol extrahiert, worauf der auf 80 cc eingengte Benzolextrakt an einer Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann (5 x 30 cm; Aktivität I) nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Man fing Fraktionen von je 100 cc auf:

Fraktionen:

- 1-3 : rot; ca. 10 g dunkelbraunes, selenhaltiges Oel
- 4 : orange; Oel mit wenigen Kristallen (identisch mit Substanzen aus Fraktionen 5-10)
- 5-10: gelb; aus Benzol scheiden sich 1·8 g derbe Kristalle ab
- 11-13: hellgelb; aus Benzol scheidet sich ein Kristallgemisch ab
- 14-25: hellgelb; aus Benzol 0·16 g watteähnliche Kristallnadeln
- 25-30: nil

Mit Aether und Benzol liessen sich aus der Säule nur Spuren eines dunkelgefärbten Oels eluieren.

Die Kristalle aus den Fraktionen 14-25 wurden aus Benzol und darnach aus Alkohol umkristallisiert. Sie erwiesen sich nach Smp., Mischsmp. und Spektren mit Yobyrin identisch. Smp. (Mikro-Koepler-Block, unkor.) 206-208°, Yobyrin: 206-208°. Ausbeute 0·16 g.

Durch Kristallisation der Fraktionen 5-10 aus Benzol und darnach aus Alkohol wurden 1·7 g derbe Kristalltafeln erhalten, die bei 217-219° schmolzen (Koepler-Block, unkor.). Das Spektrum dieser Substanz zeigte gegenüber Yobyrin eine unbedeutende Verschiebung der Maxima nach kürzeren Wellen, wies aber sonst einen weitgehend mit Yobyrin gleichen Verlauf auf. Gleich dem Yobyrin zeigte die alkoholische Lösung der Substanz nach Zusatz einer Spur HCl eine intensiv hellblaue Fluoreszenz.

Die Verbindung wurde 2 Stunden bei 100-110°/0·01 mm getrocknet.

$C_{20}H_{18}N_2$	Ber.	C 83,88	H 6,34	N 9,78 %
	Gef.	" 84,20	" 6,38	" 9,99 %

Die Substanz ist Methylyobyryin (1-(2', 6'-Dimethylbenzyl)-9-pyrid- 3,4-b -indol).

Reduktion von Corynanthein mit $LiAlH_4$, mit anschliessender Selendehydrierung des Reaktionsproduktes:

12 g Corynanthein-hydrochlorid wurden in 70%igem Wasser gelöst und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur die Base mit Ammoniak freigesetzt.

9,5 g der im Hochvakuum bei 50° getrockneten Base haben wir nun mit 300 cc absol. Aether versetzt, wobei sich der grösste Teil der Substanz löste. Die Lösung von 4,5 g $LiAlH_4$ wurde mittels Tropftrichters zutropfen gelassen, wobei die Temperatur auf $12-13^\circ$ gehalten wurde. Nach zwei Stunden wurde mit dem Turbinieren unterbrochen und das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Nach Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Wasser wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung wurde das Lösungsmittel verdampft, wobei eine honigartige Substanz zurückblieb (8,7 g).

Die erhaltene sirupöse Masse (8,7 g) haben wir in etwas Aether gelöst und in einen Langhalskolben überführt, worauf zur Lösung 6,5 g graues Selen hinzugefügt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hat man den Kolben nach Aufsetzen eines rechtwinkelig gebogenen weiten Glasrohres in einem Salzbad während 30 Minuten auf 300° erhitzt. Nachher wurde der Kolbeninhalt erkalten gelassen und mitsamt dem Kolben in einem Mörser verrieben. Das pulvrige Gemenge haben wir in einem Soxhlet-Apparat während 30 Stunden mit Aether extrahiert. Aus dem getrockneten Aetherextrakt wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand einer Hochvakuumdestillation in einem Kugelrohr unterworfen. Zwischen $175-210^\circ$ bei 0,02 mm konnten wir eine bräunliche viskose Flüssigkeit auffangen, die einer erneuten Hochvakuumdestillation unterworfen wurde. Zwischen $170-195^\circ$ fingen wir eine orangefarbene viskose Flüssigkeit auf, die in der Kälte erstarrte. Sie wurde in Aether gelöst.

Von einem Teil dieser Lösung haben wir ein Pikrat hergestellt, das nach Umkristallisation aus Aethanol einen Zersetzungspunkt bei 201° zeigte. Nach erneuter Umkristallisation aus Alkohol-Aceton-Gemisch schmolz die Substanz unter Zersetzung bei $207-208^{\circ}$.

Der Rest der ätherischen Lösung wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand mit 6n-Methanol aufgenommen und hierauf mit einigen Kristallen Corynanthyrin zur Impfung versetzt, wobei sehr bald ein schwach gelb gefärbtes Produkt auskristallisierte. Nach zweimaliger Umkristallisation der Substanz aus Methanol zeigte sie einen Schmelzpunkt bei 102° .

Die Bestimmung eines Mischschmelzpunktes dieses Produktes mit reinem Corynanthyrin (F: $105,5^{\circ}$) ergab als beobachteten Wert: F 102° .

Analyse der nach Selendehydrierung erhaltenen Substanz:

		Berechnet für Corynanthyrin:	
C	82,15 %	C	81,97 %
H	8,06 %	H	7,97 %

Analyse des Pikrats: Berechnet für Corynanthyrin-pikrat

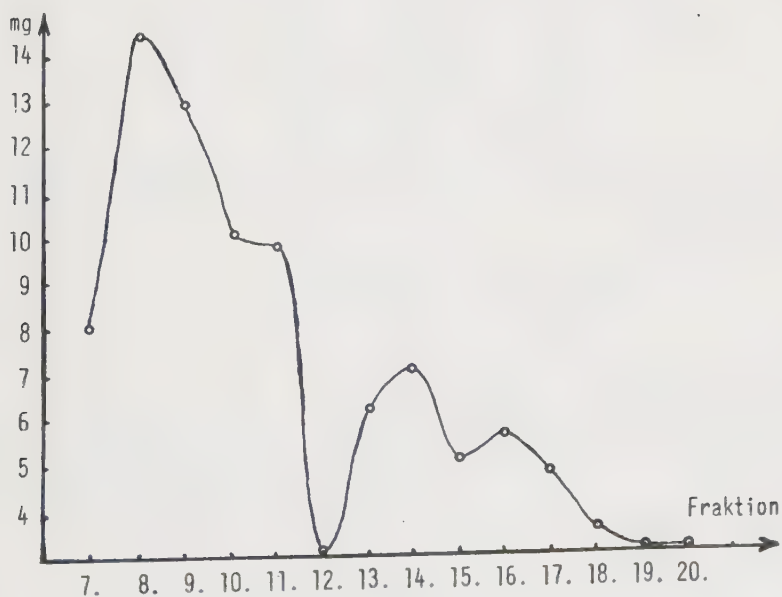
C	58,15 %	C	59,17 %
H	4,77 %	H	4,97 %

Versuch zur chromatographischen Trennung des Corynantheins vom Dihydro-corynanthein.

Aus der grossen Zahl der durchgeführten Versuche auf chromatographische Art Corynanthein vom Dihydro-corynanthein zu trennen, sei der folgende angeführt:

100 mg krist. Rohcorynanthein anhydr. wurden in wenig thiophenfreiem trockenem Benzol gelöst und auf eine Aluminiumoxyd-Säule (1,3 x 30) aufgegossen. Als Eluierungs-gemisch diente abs. Aether-Benzol (9:1). Aufgefangen wurden Fraktionen von je 5 cc:

Fraktion	Subst.menge (mg)	Fraktion	Subst.menge (mg)
1.- 6.	--	14.	7,1
7.	8	15.	5,1
8.	14,6	16.	5,6
9.	12,9	17.	4,8
10.	10,1	18.	3,5
11.	9,8	19.	3,1
12.	3,1	20.	3,1
13.	6,2	21.	2,2



Die einzelnen Fraktionen haben wir aus Aethanol-Wasser umkristallisiert, indem man sie in Aethanol löste und bei 55° Wasser bis zur beginnenden Trübung zufügte.

Fraktion	Smp.	
7.	165-167°	} Mischschmelzpunkt 167-169°
20.	169°	

Für eine weitere Umkristallisation wurden die Fraktionen 7 bis 9, 10-11, 13-14, 15-20 jeweils zusammengefasst und wiederum wie oben aus Aethanol-Wasser umkristallisiert:

Fraktion	Smp.
7. bis 9.	171,5 - 172°
10. bis 11.	169 - 170°
12.	170 - 171°
13. bis 14.	169 - 170°
15. bis 20.	168,5-169°

Neuerliche Umkristallisationen der Fraktionen 7 bis 9 und 15 bis 20.

Smp_(7→9): 170,5 - 171°

Smp₍₁₅₋₂₀₎: 170 - 170,5°

Mikrohydrierung von Fraktionen 7 → 9:

Einwaage: 3,41 mg

Verwendet wurde 8 % Pd (OH)₂ auf bas₄. Lösungsmittel: abs.

Aethanol. Verbr. Volumen H₂: 0,050 cc → 21,7 % Corynanthein.

→ Mikrohydrierung von Fraktionen 15 → 20:

Einwaage: 1, 990 mg

Gleicher Katalysator und Lösungsmittel wie vorher.

Verbr. Volumen H₂: 0'90 cc → 67,0 % Corynanthein

Die Unterschiede in den Schmelzpunkten von reinem Dihydrocorynanthein, erhalten durch katalytische Hydrierung von Rohcorynanthein, und Rohcorynanthein selbst sind gering. So findet man die folgenden:

a) Dihydrocorynanthein anhydr.	Smp. 177-177,5°
b) Rohcorynanthein anhydr. (sog. " β ")	" 172-174°
Gemisch von a) und b) 172-174°	
Dihydrocorynanthein, Hydrat	" 103-110°
Rohcorynanthein, Hydrat (sog. " α ")	" 103-110°

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 8. Juni 1916 in Wien (Oesterreich) geboren. Hier besuchte ich die Volksschule und hierauf ein Realgymnasium, welches ich 1935 nach Ablegung des Maturitätsexamens verliess. Anschliessend begann ich an der Wiener Universität mit dem Studium der Chemie, das ich während fünf Semestern betrieb, wobei ich Vorlesungen bei folgenden Dozenten hörte: Späth, Mark, Ehrenhaft, Sirk, Müller und Brunner.

1938 veranlasste mich der politische Umsturz in Oesterreich das Land zu verlassen, worauf ich in die Schweiz kam. 1946 war mir wieder die Möglichkeit gegeben worden, das seinerzeit unterbrochene Studium wieder aufzunehmen. Ich immatrikulierte mich im Sommersemester an der Universität Zürich, wobei ich als Hauptfach Chemie, als Nebenfächer Physik, Botanik und Mathematik wählte.

Vorlesungen auf dem Gebiete der Chemie hörte ich bei den Herren Professoren P. Karrer, H. von Halban, G. Schwarzenbach, K. Clusius, R. Wizinger, H. Schmid und M. Visconti.

Im Dezember 1949 begann ich meine Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Paul Karrer und beendete deren experimentellen Teil im April 1952.

